



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E BIOLOGIA CELULAR
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO NEUROCIÊNCIAS

ELIZA MARIA DA COSTA BRITO LACERDA

Investigação de Danos Visuais em Pacientes Diagnosticados com Meningite Criptocócica
Não Associada à Imunossupressão

BELÉM - PARÁ

2014



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E BIOLOGIA CELULAR
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO NEUROCIÊNCIAS

ELIZA MARIA DA COSTA BRITO LACERDA

Investigação de Danos Visuais em Pacientes Diagnosticados com Meningite Criptocócica
Não Associada à Imunossupressão

BELÉM - PARÁ

2014

ELIZA MARIA DA COSTA BRITO LACERDA

Investigação de Danos Visuais em Pacientes Diagnosticados com Meningite Criptocócica

Não Associada à Imunossupressão

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular (Área de Concentração Neurociências) da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Neurociências e Biologia Celular.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos de Lima Silveira

Co-orientador: Prof. Dr. Givago da Silva Souza

BELÉM - PARÁ

2014

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema de Biblioteca da UFPA

Lacerda, Eliza Maria da Costa Brito.

Investigação de danos visuais em pacientes diagnosticados com meningite criptocócica não associada a imunossupressão / Eliza Maria da Costa Brito Lacerda — 2014.

Orientador: Luiz Carlos de Lima Silveira

Co-orientador: Givago da Silva Souza

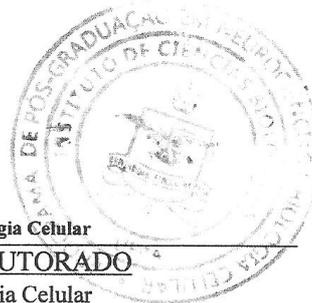
Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Molecular, Belém, 2014.

1. Meningite. 2. Meningite Criptocócica. 3. Cryptococcus.
4. Eletrofisiologia. 5. Psicofísica. □. Título.

CDD 22. ed. 616.82



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular



ATA DE DEFESA DE TESE PARA O DOUTORADO

Programa: Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular

Área de concentração: Neurociências

Candidata: ELIZA MARIA DA COSTA BRITO LACERDA

Tema: "Investigação de danos visuais em pacientes diagnosticados com meningite criptocócica não associada à imunossupressão".

Data: 20 de março de 2014, às 9h.

Local: Na "sala 01", do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA.

Após a candidata apresentar os resultados do seu estudo e responder às perguntas dos examinadores, a comissão examinadora reuniu-se e resolveu pela sua:

APROVAÇÃO

REPROVAÇÃO

Nada mais havendo a tratar, o Presidente da Banca Examinadora deu por encerrados os trabalhos e esta ata foi assinada por todos os membros da comissão examinadora.

Prof. Dr. Luiz Carlos de Lima Silveira - UFPA

(Orientador e Presidente da Banca Examinadora, sem direito a voto).

Prof. Dr. Anderson Raiol Rodrigues - UFPA.

(Membro Titular)

Prof. Dra. Maria da Conceição Nascimento Pinheiro - UFPA.

(Membro Titular)

Prof. Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa - UFPA

(Membro Titular)

Prof. Dr. Paulo Roney Kilpp Goulart - UFPA

(Membro Titular)

Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular. Rua Augusto Correa, 01. Campus Universitário do Guamá. Universidade Federal do Pará. Instituto de Ciências Biológicas. CEP: 66075-110. Belém, Pará, Brasil. Tel/Fax: (91)3201-7930. E-mail: posneurobc@ufpa.br. Home-page: www.pnbc.com.br.

*“Eu não tenho filosofia: tenho sentidos...
Se falo na Natureza não é porque saiba o que ela é.
Mas porque a amo, e amo-a por isso,
Porque quem ama nunca sabe o que ama
Nem por que ama, nem o que é amar...”*

Fernando Pessoa

Para meu Heitor

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos de Lima Silveira, meu orientador, por tantos anos de contribuição para minha formação profissional. Eu não haveria como explicar o quanto sua cultura e olhar científico foram e são importantes para a minha construção acadêmica.

Ao Prof. Dr. Givago da Silva Souza, por sua ativa e constante disponibilidade para discussão e sugestões para esta tese. Sua incansável dedicação ao trabalho me inspira.

À Profa. Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa e sua equipe de pesquisa, que colaboraram desde o início deste trabalho encaminhando seus pacientes e facilitando a disponibilização de dados para que esta tese fosse desenvolvida.

Ao Prof. Dr. Alexandre Marques Rosa, por fazer a avaliação oftalmológica de todos os pacientes testados no Laboratório de Neurologia Tropical (Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará).

À toda equipe do Laboratório de Neurologia Tropical e colaboradores próximos, que contribuíram para minha formação de maneira direta ou indireta através de discussões, aprimoramento didático e apoio técnico. Devo chamar atenção para um grupo que teve especial envolvimento no desenvolvimento de técnicas ou que contribuíram na obtenção de dados dos grupos de sujeitos controles: Prof. Dr. Andreson Raiol Rodrigues, MSc. Mellina Monteiro Jacob, MSc. Aline Corrêa de Carvalho e Michel Garcia Maciel.

Ao Núcleo de Medicina Tropical, que me permitiu conhecer melhor realidade da região onde vivo e com especial admiração, agradeço aos profissionais que aqui trabalham por me mostrarem belos exemplos de dedicação ao estudo de doenças negligenciadas.

À Universidade Federal do Pará, cerne da minha formação acadêmica, jamais possível sem uma educação superior pública.

Aos órgãos de fomento CNPq-PRONEX / FAPESPA, PPSUS / FAPESPA, NIH 5 T37 MD001378-11, CAPES e FINEP IBN-Net, pelo apoio financeiro aos projetos no qual esta pesquisa estava inserida.

De forma carinhosa, a todos os voluntários que generosamente aceitaram fazer parte desse trabalho.

Aos meus pais Fernando Antônio Gama Lacerda e Raimunda Luzia da Costa Brito Lacerda, sempre muito presentes e incentivadores da loucura de pensar em um mundo sem limites para quem se dedica “ao estudo”. Aos meus irmãos Fernando da Costa Brito Lacerda e Felipe André da Costa Brito, meus primeiros colegas de pesquisa no quintal de casa. A minha grande família sempre participativa e encorajadora dos passos adiante. Com especial ternura, agradeço às mulheres dessa família, todas muito fortes e perseverantes, para quem sempre olhei e a cada dia mais olho com admiração na árdua tarefa de ser *mulher*.

O presente trabalho foi realizado no Laboratório de Neurologia Tropical, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, sob orientação do prof. Luiz Carlos de Lima Silveira. O autor recebeu bolsa de doutorado CAPES durante a realização deste trabalho. Estavam em vigências os seguintes suportes financeiros: CNPq-PRONEX/FAPESPA, PPSUS/FAPESPA, NIH 5 T37 MD001378-11, CAPES e FINEP IBN-Net.

RESUMO

A meningite criptocócica é uma severa doença infecciosa causada pelo *Cryptococcus spp.* que apresenta alta letalidade e deixa nos sobreviventes uma série de sequelas sensoriais, entre as quais estão as alterações visuais. O objetivo deste estudo foi descrever as perdas visuais sofridas por pacientes, sem história de imunossupressão, diagnosticados com meningite criptocócica, de forma a indicar um possível mecanismo e fatores de risco para essas sequelas visuais. O trabalho foi composto de um estudo de série de casos de pacientes com meningite criptocócica sem história de imunossupressão (n = 7 pacientes, n = 14 olhos) e um estudo transversal analítico de todos os casos de meningite criptocócica sem história de imunossupressão notificados em 14 anos num hospital de referência do Pará (n = 113 casos). No estudo de série de casos, as funções visuais de uma amostra de pacientes foi cuidadosamente analisada por meio de avaliação oftalmológica, testes psicofísicos e eletrofisiológicos. No estudo transversal analítico, foi realizada análise de dados de prontuário com enfoque nas alterações visuais. Observou-se que os pacientes estudados na série de casos apresentaram grave diminuição da acuidade visual e mesmo em pacientes sem queixa visual houve alteração na percepção de cor, na percepção de contraste de luminância em diferentes frequências espaciais e no campo visual. Os testes indicam comprometimento da retina central como principal desencadeadora de uma cascata de alterações que impedem o normal processamento da imagem no córtex visual. Sugere-se que lesões do nervo óptico não foram as únicas responsáveis pelas alterações visuais observadas. Os principais fatores de risco para as alterações visuais observados pelo estudo transversal analítico foram o tempo de doença antes do início do tratamento e a resposta imunológica do paciente.

Palavras chave. 1. Meningite. 2. Meningite criptocócica. 3. *Cryptococcus*. 4. Doença negligenciada. 5. Eletrofisiologia visual. 6. Psicofísica visual.

ABSTRACT

Cryptococcal meningitis is a severe infectious disease caused by *Cryptococcus spp.*, which has high lethality and causes sensorial sequels. The most important sequels are visual impairments. The aim of this study was to describe the visual losses suffered by patients without immunosuppression history, diagnosed with cryptococcal meningitis in order to indicate a possible mechanism and risk factors for the visual sequels. The work was composed by a case series study with cryptococcal meningitis without immunosuppression history (n =7 patients, 14 = eyes) and an epidemiological study of all the cases of cryptococcal meningitis without immunosuppression history notified during 14 years in the reference hospital of Para State (n = 113 cases). In the case series study, the visual functions of a sample of patients were studied by ophthalmological, psychophysical, and electrophysiological evaluation. The epidemiological study analyzed the medical records data focusing on visual impairment. It was observed that the studied patients in the case series study had visual acuity impairment. Even in patients without clinical complaints, color discrimination, luminance contrast sensitivity, and visual field were impaired. The results indicated central retina commitment as the principal responsible for a cascade of alterations that prevented the normal upstream image processing, at the visual cortex level. It is suggested that the observed visual dysfunction was due not only to optic nerve damage. The principal risk factors for the visual alterations observed in the epidemiological study were disease time before the beginning of the treatment and patient immunological response.

Keywords. 1. Meningitis. 2. Cryptococcal meningitis. 3. *Cryptococcus*. 4. Neglect disease. 5. Visual electrophysiology. 6. Visual Psychophysics.

SUMÁRIO

RESUMO	Xi
ABSTRACT	Xii
LISTA DE FIGURAS	Xvi
LISTA DE TABELAS	Xix
LISTA DE ABREVEAÇÕES	Xx
1 INTRODUÇÃO	22
1.1 ASPECTOS GERAIS DA MENINGITE CRIPTOCÓCICA	22
1.2 CRIPTOCOCOSE NA REGIÃO NORTE DO BRASIL	27
1.3 SEQUELAS VISUAIS CAUSADAS POR MENINGITE CRIPTOCÓCICA	28
1.4 JUSTIFICATIVA	32
2 OBJETIVO	34
2.1 OBJETIVO GERAL	34
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
3 MATERIAL E MÉTODOS	35
3.1 ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS	35
3.1.1 Sujeitos	35
3.1.2 Levantamento de dados clínicos laboratoriais	39
3.1.3 Avaliação visual	39
3.1.3.1 Avaliação oftalmológica	39
3.1.3.2 Avaliação psicofísica	39

3.1.3.2.1	Teste de ordenamento dos 100 matizes de Farnsworth-Munsell (FM100)	40
3.1.3.2.2	Teste de determinação do limiar de discriminação de cores pelo método de Mollon-Reffin (MR)	42
3.1.3.2.3	Teste de determinação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância (SCEL)	45
3.1.3.2.4	Perimetria visual estática automatizada (PVEA)	46
3.1.3.3	Avaliação eletrofisiológica	48
3.1.3.3.1	Eletrorretinograma de campo total (ffERG)	48
3.1.3.3.2	Eletrorretinograma multifocal (mfERG)	51
3.1.3.3.3	Eletrorretinograma de padrões (PERG) com reversão de fase	53
3.1.3.3.4	Potencial cortical provocado visual de padrões (PVECP) com reversão de fase	55
3.2	ESTUDO TRANSVERSAL ANALÍTICO	56
3.2.1	Banco de dados	56
3.2.2	Parâmetros a serem estudados	57
3.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA	59
4	RESULTADOS	60
4.1	RESULTADOS DO ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS	60
4.1.1	Avaliação clínico – laboratorial	60
4.1.2	Avaliação visual	61
4.1.2.1	Resultados oftalmológicos	61
4.1.2.2	Resultados psicofísicos	61
4.1.2.3	Resultados eletrofisiológicos	67
4.1.3	Comparação entre resultados	74

4.2	RESULTADOS DO ESTUDO TRANSVERSAL ANALÍTICO	77
4.2.1	Estudo sócio-etário	77
4.2.2	Estudo sobre condição de internação	78
4.2.3	Estudo da identificação do agente infeccioso	80
4.2.4	Estudo do LCR na admissão hospitalar	80
4.2.5	Estudo dos achados radiológicos	82
4.2.6	Estudo sobre a consolidação do tratamento	83
4.2.7	Estudo das sequelas observadas e desfecho clínico	84
5.	DISCUSSÃO	87
6.	CONCLUSÃO	101
7.	REFERÊNCIAS	103
	ANEXO 1	127
	APÊNDICE 1	128
	APÊNDICE 2	130

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. <i>Cryptococcus neoformans</i>	23
Figura 2. Achados anatômicos cerebrais causados pela meningite criptocócica	24
Figura 3. Esquema dos fatores relevantes para o tamanho amostral estudado	36
Figura 4. Esquema do estímulo para o teste de ordenamento dos 100 matizes de Farnsworth-Munsell (FM100)	41
Figura 5. Gráfico polar com o valor de erro obtido do teste de ordenamento dos 100 matizes de Farnsworth-Munsell (FM100) de um sujeito controle	42
Figura 6. Representação dos estímulos usados no teste de limiar de discriminação de cores pelo método de Mollon-Reffin (MR)	43
Figura 7. Elipses de discriminação de cores obtidas no teste de determinação do limiar de discriminação de cores pelo método de Mollon-Reffin (MR)	44
Figura 8. Esquema do estímulo do teste de determinação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância (SCEL)	46
Figura 9. Esquema da matriz de pontos testados no campo visual pela perimetria visual estática de automatizada (PVEA) no protocolo central 30-2	47
Figura 10. Posicionamento dos eletrodos nos protocolos eletrofisiológicos	49
Figura 11. Parâmetros de análise do eletrorretinograma de campo total (ffERG)	51
Figura 12. Estimulação utilizada para obtenção eletrorretinograma multifocal (mfERG)	52
Figura 13. Parâmetros de análise do eletrorretinograma multifocal (mfERG)	53
Figura 14. Esquema do estímulo utilizado para obtenção do eletrorretinograma de padrões (PERG) com reversão de fase e potencial cortical provocado visual de padrões (PVECP) com reversão de fase com destaque para a apresentação reversa de 1 Hz	54
Figura 15. Parâmetros de análise do eletrorretinograma de padrões (PERG) com reversão de fase	54
Figura 16. Parâmetros de análise do potencial cortical provocado visual de padrões (PVECP) com reversão de fase	56
Figura 17. Valores de erro obtidos pelo método de ordenamento dos 100 matizes de Farnsworth-Munsell (FM100)	63

Figura 18. Erro observado no teste de ordenamento dos 100 matizes de Farnsworth-Munsell (FM100)	64
Figura 19. Diâmetro do círculo equivalente à área da elipse obtidos pelo teste de discriminação de cores pelo método de Mollon-Reffin (MR)	64
Figura 20. Elipses de discriminação de cores obtidas pelo método de discriminação de cores de Mollon-Reffin (MR)	65
Figura 21. Curva de sensibilidade ao contraste espacial de luminância (SCEL)	65
Figura 22. Limiar de detecção do sinal obtidos pela perimetria visual estática automatizada (PVEA)	66
Figura 23. Gráfico em escala de cinza do limiar de detecção do sinal obtido através da perimetria visual estática automatizada (PVEA)	66
Figura 24. Eletrorretinograma de campo total (ffERG)	68
Figura 25. Avaliação da amplitude e tempo implícito dos componentes de onda do eletrorretinograma de campo total (ffERG)	69
Figura 26. Eletrorretinograma multifocal (mfERG)	70
Figura 27. Avaliação da amplitude e tempo implícito dos componentes do eletrorretinograma multifocal (mfERG)	71
Figura 28. Eletrorretinograma de padrões (PERG) com reversão de fase	72
Figura 29. Avaliação da amplitude e tempo implícito dos componentes do eletrorretinograma de padrões (PERG) com reversão de fase	72
Figura 30. Potencial cortical provocado visual de padrões (PVECP) com reversão de fase	73
Figura 31. Avaliação da amplitude e tempo implícito dos componentes do potencial cortical provocado visual de padrões (PVECP) com reversão de fase	73
Figura 32. Diferença significativa para comparação de resultados de testes entre o subgrupo com baixa acuidade visual (BAV) e subgrupo com acuidade visual normal (AVN)	76
Figura 33. Comparação de resultados de testes entre o subgrupo com baixa acuidade visual (BAV) e subgrupo com acuidade visual normal (AVN)	77
Figura 34. Dados sócio-etários	78
Figura 35. Tempo de doença na condições de internação hospitalar	79

Figura 36. Característica da doença na internação hospitalar	79
Figura 37. Identificação do agente infeccioso	80
Figura 38. Estudo do LCR na admissão hospitalar	81
Figura 39. Achados pulmonares	82
Figura 40. Estudo de tempo de doença na consolidação do tratamento	83
Figura 41. Casos de suspensão precoce	84
Figura 42. Sequelas decorrentes da doença	85
Figura 43. Motivos de alta	85

LISTA DE TABELAS

Quadro 1. Resumo da aplicabilidade dos testes de avaliação visual utilizados nesta pesquisa	38
Tabela 1. Dados laboratoriais dos pacientes com meningite criptocócica	60
Tabela 2. Dados hospitalares dos pacientes com meningite criptocócica	61
Tabela 3. Dados obtidos da avaliação oftalmológica dos pacientes com meningite criptocócica	62
Tabela 4. Proporção* de parâmetros alterados em cada teste eletrofisiológico aplicado nos pacientes com meningite criptocócica	75

LISTA DE ABREVIACÕES

- AIDS** Acquired Immunodeficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
- AVN** Acuidade Visual Normal
- BAV** Baixa Acuidade Visual
- CAV** Pacientes com meningite criptocócica com alteração visual
- CEP** Comitê de Ética em Pesquisa
- DTL** Eletrodium Dawson, Trick, Litzkow
- ffERG** Full Field electroretinogram (Eletrorretinograma de campo total)
- ffERG E 0.01** Eletrorretinograma de campo total escotópico 0.01
- ffERG E 10.0** Eletrorretinograma de campo total escotópico 10.0
- ffERG E 3.0** Eletrorretinograma de campo total escotópico 3.0
- ffERG F 3.0** Eletrorretinograma de campo total fotópico 3.0
- ffERG Flicker 3.0** Eletrorretinograma de campo total Flicker 3.0
- ffERG POs** Eletrorretinograma de campo total escotópico de potenciais oscilatórios
- FM100** Teste de ordenamento dos 100 matizes de Farnsworth-Munsell
- Fpz** Região anatômica frontal polar da linha média
- Fz** Região anatômica frontal da linha média
- HIV** Human Immunodeficiency Virus (Vírus da imunodeficiência humana)
- ISCEV** International Society of Clinical Electrophysiology of Vision (Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Clínica da Visão)
- LCR** Líquido céfalo-raquidiano

- mfERG** Multifocal Electrorretinogram (Eletrorretinograma Multifocal)
- Mono** Contagem de Células Mononucleares
- MR** Teste de Determinação do Limiar de Discriminação de Cores pelo Método Mollon-Reffin
- NGL** Núcleo Geniculado Lateral
- NMT** Núcleo de Medicina Tropical
- Oz** Região anatômica occipital da linha média
- PVEA** Perimetria Visual Estática Automatizada
- PERG** Pattern Electrorretinogram (Eletrorretinograma de Padrões)
- PL** Percepção Luminosa
- PMN** Contagem de Células Polimorfonucleares
- PVECP** Pattern Visual Evoked Cortical Potential (Potencial Cortical Provocado Visual de Padrões)
- SCEL** Teste de Determinação da Sensibilidade ao Contraste Espacial de Luminância
- SAV** Pacientes com meningite criptocócica sem alteração visual
- SPL** Sem Percepção Luminosa
- UFPA** Universidade Federal do Pará

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS GERAIS DA CRIPTOCOCOSE

A criptococose, também conhecida como torulose e blastomicose europeia (MITCHELL e PERFECT, 1995), é uma doença infecciosa causada principalmente por um fungo capsulado saprófita do gênero *Cryptococcus* (DIAMOND, 1979) (Figura 1). Existe ampla discussão taxonômica desse agente etiológico desde seus primeiros isolamentos (RELATÓRIO TÉCNICO, 2008). Em 2004, o complexo *Cryptococcus neoformans*, antes dividido principalmente em *Cryptococcus neoformans* variedade *gattii* e *Cryptococcus neoformans* variedade *neoformans*, teve essas duas formas descritas como dois grupos monofilogenéticos divergentes, sendo o complexo *Cryptococcus neoformans* conhecido hoje por pelo menos duas espécies: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* (KWON-CHUNG e BENNETT, 1984; KATSU *et al.*, 2004; COSTA *et al.*, 2013). Esta tese levará em consideração a descrição taxonômica mais recente, inclusive quando se referir a artigos anteriores às descrições de 2004.

Trata-se de um fungo cosmopolita que ocorre em substratos orgânicos, geralmente ricos em fontes de nitrogênio (como ureia e creatinina), tais como solo, fezes de pássaros e cascas de árvores (KWON-CHUNG e BENNETT, 1984). Além dos locais convencionais já citados, este fungo também já foi isolado de ambiente domiciliar (MARTINS *et al.*, 2012). Os basidiosporos ou leveduras desidratadas são, possivelmente, as partículas causadoras de infecção (ELLIS e PFEIFFER, 1992; PASSONI *et al.*, 1998; RELATÓRIO TÉCNICO, 2008).

A porta de entrada do patógeno no hospedeiro é a inalação de partículas infecciosas (MYEROWITZ, 1983; FABRIZIO *et al.*, 2012) e o patógeno pode chegar ao encéfalo através da corrente sanguínea (HANSEMANN, 1905; FABRIZIO *et al.*, 2012; DIAMOND, 1979;

MYEROWITZ, 1983; DISMUKES, 1988; ROZENBAUM e GONÇALVES, 1994; LIZARAZO *et al.*, 2007; CORTI *et al.*, 2008; RAUCHWAY *et al.*, 2010; FABRIZIO *et al.*, 2012) (Figura 2).

O tropismo do *Cryptococcus* pelo sistema nervoso central (MYEROWITZ, 1983; FABRIZIO *et al.*, 2012) pode ser explicado pelas características estruturais do fungo, que necessitaria de substratos contendo dopamina e da ação de enzimas como fenoloxidase para a produção de melanina que é depositada em sua parede celular, e o cérebro é rico dessas substâncias (RODRIGUES *et al.*, 1999). A forma meningoencefálica é a lesão visceral mais frequentemente descrita (QUINTERO *et al.*, 2005; SILVA e SOVANO, 2012).

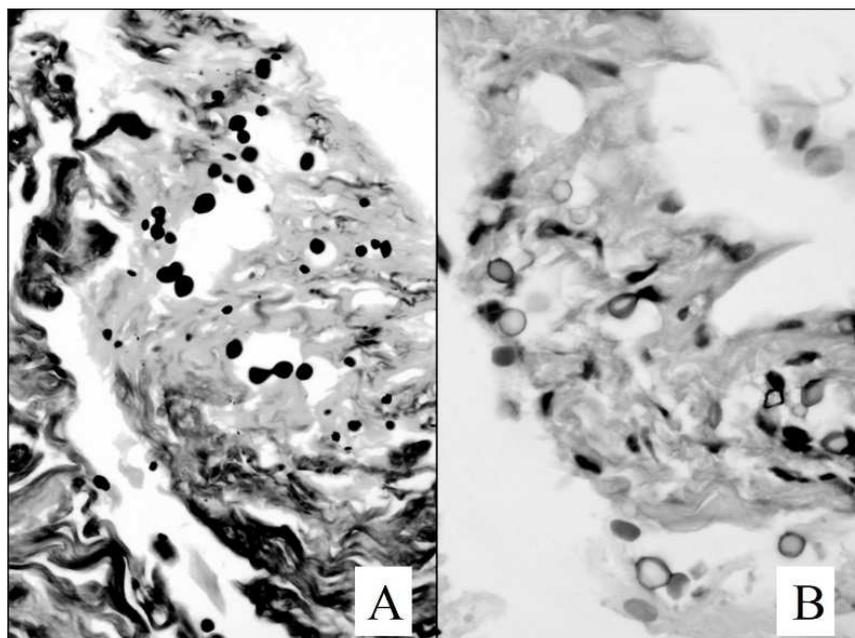


Figura 1. *Cryptococcus neoformans*. **A.** Leveduras em brotamento marcadas por coloração de Gomori metenamina-prata. **B.** Cápsulas de criptococo coradas com marcador micucarmina. Retirado de Milman *et al.* (2008).

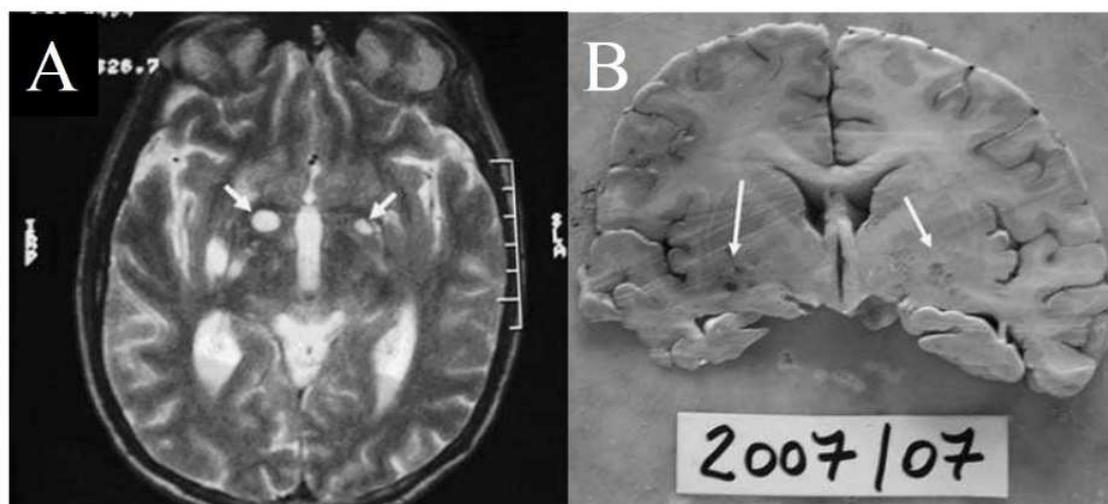


Figura 2. Achados anatômicos cerebrais causados pela meningite criptocócica. **A.** Ressonância magnética mostrando múltiplas pequenas lesões hiperintensas nos núcleos da base, nos núcleos do tálamo e na substância branca (setas). **B.** Córtex cerebral com dilatação dos espaços Virchow-Robin preenchidos com fungos nos núcleos da base em correlação com os achados da ressonância magnética. Retirado de Corti *et al.* (2008).

Apesar da descrição de criptococose intensa em indivíduos imunodeprimidos – pacientes com órgãos transplantados, pacientes com leucemias crônicas, pacientes com linfomas, pacientes sarcoidose, pacientes portadores do vírus HIV e pacientes que recebem corticóide por longos períodos – que são os principais alvos dessa doença (DISMUKES, 1988; MITCHELL e PERFECT, 1995; KHANNA *et al.*, 1996; LIZARAZO *et al.*, 2007, LINDENBERG *et al.*, 2008; FABRIZIO *et al.*, 2012; COSTA *et al.*, 2013), a criptococose também pode acometer hospedeiros saudáveis (SPITZER *et al.*, 1993; ROZENBAUM e GONÇALVES, 1994; MITCHELL e PERFECT, 1995; LUI *et al.*, 2006; FABRIZIO *et al.*, 2012; COOKMAN e HUGI, 2013; COSTA *et al.*, 2013). Em ambos os casos a infecção pode causar altas mortalidade e morbidade (LALLOO *et al* 1994; MITCHELL *et al* 1995; SEATON *et al* 1996; LINDENBERG *et al.*, 2008; COOKMAN e HUGI, 2013). Uma revisão de literatura sobre estudos epidemiológicos de meningite criptocócica associada à AIDS, em 1993, quando a terapia

retroviral ainda não era bem estabelecida, descreveu que de 10 a 25% dos pacientes morriam durante a terapia inicial e que de 30 a 60 % dos pacientes chegavam ao óbito após um ano com a doença (POWDERLY *et al.*, 1993; MITCHELL e PERFECT, 1995). Ainda em 2013 há descrição de 20-40% de óbito em pacientes imunocompetentes (COOKMAN e HUGI, 2013).

O subdesenvolvimento da região geográfica onde os casos acontecem pode ser um importante fator de risco, já que enquanto cerca de 10% de todos os casos de meningite criptocócica em países desenvolvidos vai a óbito, em países subdesenvolvidos essa taxa de mortalidade sobe para quase 50% (MORETTI *et al.*, 2005). E mesmo que em pacientes imunocompetentes a meningite criptocócica apresente menor letalidade que em pacientes imunodeprimidos, a morbidade da doença em ambos os casos é bastante severa (OKUN e BUTLER, 1964; TAN, 1988; LALLOO *et al.*, 1994; SEATON *et al.*, 1996; MUSLIKHAN *et al.*, 2010, COOKMAN e HUGI, 2013).

Essa separação que ocorre para a morbidade e mortalidade em pacientes imunodeprimidos e em pacientes imunocompetentes existe também para o tipo de infecção que estes pacientes sofrem. A meningite criptocócica em hospedeiros imunodeprimidos é geralmente causada por *Cryptococcus neoformans*, enquanto a doença em hospedeiros imunocompetentes é associada principalmente à infecção por *Cryptococcus gattii* (COLLINS *et al.*, 1951; SCHROTER *et al.*, 1976; KAPLAN *et al.*, 1977; KWON-CHUNG e BENNETT 1984; KOVACS *et al.*, 1985; KWON-CHUNG e BENNETT 1992; LALLOO *et al.*, 1994; MITCHELL *et al.*, 1995; SPEED e DUNT, 1995; SEATON *et al.*, 1996; CHARIVALERTSAK *et al.*, 2001; BALKHAIR *at el.*, 2012). Considerando ainda o fato de que o *Cryptococcus neoformans* é caracterizado como um fungo cosmopolita e que o *Cryptococcus gattii* é virtualmente restrito a

regiões tropicais e subtropicais do globo, a forma de distribuição dessa doença pelo mundo reflete esses padrões (KWON-CHUNG e BENNETT, 1984).

O diagnóstico de meningite criptocócica é baseado na história crônica de dor de cabeça, vômito e achado de fungo no líquido céfalo-raquidiano (LCR), com titulação de soro maior que 1:32 (SEATON *et al.*, 1996; MORETTI *et al.*, 2008; RELATÓRIO TÉCNICO, 2008; MELHEM e PAPPALARGO, 2012). Além disso, a microscopia com contagem de levedura apresenta cerca de 10^3 ou 10^4 UFC / ml (MORETTI *et al.*, 2008, RELATÓRIO TÉCNICO, 2008) e a cultura é positiva para fungo no LCR em meio Sabouraud (SEATON *et al.*, 1996; MORETTI *et al.*, 2008; RELATÓRIO TÉCNICO, 2008). A variedade é determinada por subcultura de colônia em ágar CGB (SEATON *et al.*, 1996; MORETTI *et al.*, 2008, RELATÓRIO TÉCNICO, 2008).

Os achados laboratoriais no LCR incluem contagem de célula maior que 4 células / mm^3 (LISO, 1999; DARZÉ *et al.*, 2000; CONNOR *et al.*, 2001, RELATÓRIO TÉCNICO, 2008; COOKMAN e HUGI, 2013) com predominância de linfócitos (LISO, 1999; DARZÉ *et al.*, 2000, RELATÓRIO TÉCNICO, 2008; COOKMAN e HUGI, 2013) e reação neutrófila mínima (LISO, 1999). A concentração de proteína em geral é cerca de 54 mg / dl e é maior que a concentração de glicose, por volta de 40,5 mg / dl (LISO, 1999; CONNOR *et al.*, 2001, RELATÓRIO TÉCNICO, 2008; COOKMAN e HUGI, 2013). Observa-se também a taxa de gemulação do criptococo e presença de antígeno do criptococo no LCR (LISO, 1999, COOKMAN e HUGI, 2013).

O tratamento de criptococose é feito com a administração de anfotericina B (SEATON *et al.*, 1996; CONNOR *et al.*, 2001; RELATÓRIO TÉCNICO, 2008; COOKMAN e HUGI, 2013), flucitosina (SEATON *et al.*, 1996; CONNOR *et al.*, 2001; RELATÓRIO TÉCNICO, 2008;

COOKMAN e HUGI, 2013) e fluconazol (CONNOR *et al.*, 2001; RELATÓRIO TÉCNICO, 2008; COOKMAN e HUGI, 2013).

1.2 CRIPTOCOCOSE NA REGIÃO NORTE DO BRASIL

O estado do Pará é descrito como região endêmica de meningite criptocócica, estimando-se que a incidência média anual seja cerca de sete casos de meningite criptocócica em sujeitos imunocompetentes (FARIA *et al.*, 2010; SILVA e SOVANO, 2012). O número de óbitos no estado é alta, sendo relatado que no centro de referência de atendimento de criptococose em Belém 45% dos pacientes imunodeprimidos e 21% dos pacientes imunocompetentes falecem (FARIA *et al.*, 2010; SILVA e SOVANO, 2012).

A descrição de sequelas incapacitantes no Pará vai desde 47% (SILVA e SOVANO, 2012) a mais de 80% (FARIA *et al.*, 2010) dos casos. As sequelas mais descritas são as alterações auditivas e as alterações visuais (SILVA e SOVANO, 2012).

Tanto *Cryptococcus gattii* como *Cryptococcus neoformans* foram isolados na região amazônica (GOMES *et al.*, 2010) e mesmo havendo ainda prevalência de 53% de isolamento de *Cryptococcus neoformans*, a região é endêmica para *Cryptococcus gattii* (TRILLES *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2008; COSTA *et al.*, 2009, GOMES *et al.*, 2010). Há ainda descrição de fatores de virulência semelhantes para essas duas espécies isoladas na região amazônica (PESSOA *et al.*, 2012).

É importante ressaltar, ainda, algumas peculiaridades epidemiológicas da criptococose na região norte do Brasil. Apesar da maioria dos relatos indicarem sujeitos imunodeprimidos como sendo o principal alvo da doença (KWON-CHUNG e BENNET, 1992), estudos no Pará descrevem que mais da metade dos casos de criptococose acometem indivíduos

imunocompetentes (FARIA *et al.*, 2010; SILVA e SOVANO, 2012). Outro dado relevante mostra que o acometimento da doença em crianças é maior que o número de casos descritos em outras partes do planeta, sendo também alta a descrição de casos inclusive em crianças imunocompetentes (CORRÊA *et al.*, 1999, CORRÊA *et al.*, 2002).

1.3 SEQUELAS VISUAIS CAUSADAS POR MENINGITE CRIPTOCÓCICA

Essa severa doença infecciosa, independente da alta letalidade, causa ainda relevantes sequelas nos sobreviventes (DARZÉ *et al.*, 2000). Alterações neurológicas e sensoriais são sequelas comuns da meningite criptocócica. Dentro disso, a perda visual é uma das sequelas mais comuns (OKUN e BUTLER, 1964; TAN, 1988; LALLOO *et al.*, 1994; SEATON *et al.*, 1996; MUSLIKHAN *et al.*, 2010; SILVA e SOVANO, 2012).

A diminuição da acuidade visual é o principal dano funcional descrito (OKUN e UTLER, 1964; CRUMP *et al.*, 1992, MULISKHAN *et al.*, 2010). Ela pode ser atribuída à lesão do nervo óptico, que é o principal achado em casos de perda visual em pacientes com neurocriptococose (OKUN e BUTLER, 1964; KUPFER e MCCRANE, 1974; REX *et al.*, 1993; LIPSON *et al.*, 1989; COHEN e GLASGOW, 1993; MULISKHAN *et al.*, 2010). Estudos prévios sugeriram que danos no nervo óptico podem ocorrer tanto devido ao aumento da pressão intracraniana quanto por ação direta do organismo infeccioso no tecido neural (OKUN e BUTLER, 1964; KUPFER e MCCRANE, 1974; TAN 1988; LIPSON *et al.*, 1989; COHEN e GLASGOW, 1993; GARRITY *et al.*, 1993; MILMAN *et al.*, 2008).

Além da neurite óptica, podem ocorrer outras complicações visuais ou oculares como endoftalmite, uveíte e retinite. Os estudos histopatológicos da coróide e da retina mostram que o agente infeccioso pode causar desde um dano mínimo e sem reações inflamatórias no tecido até

necrose com lesões granulomatosas (KUPFER e MCCRANE 1974; COHEN e GLASGOW, 1993). Há estudos que mostraram, também, a ocorrência de paralisia dos músculos oculares (MWANZA *et al.*, 2011), indicando que outras estruturas associadas aos sistemas sensoriais também podem estar envolvidas no processo de alterações na função visual (OKUN e BUTLER, 1964; SHIELDS *et al.*, 1980; BISSERU *et al.*, 1983; CRUMP *et al.*, 1992; COHEN e GLASGOW, 1993).

De forma mais específica, existe uma recorrente descrição de diminuição da acuidade visual associada ao papiledema e algumas vezes a diminuição da acuidade visual também é associada à alta pressão intracraniana, hemorragia sub-hialóide, hemorragia vítrea e aracnoidite adesiva perineurítica (OKUN e BUTLER, 1964; KUPFER e MCCRANE 1974; SHIELDS *et al.*, 1980; BISSERU *et al.*, 1983; OFNER e BAKER 1987; TAN 1988; LIPSON *et al.*, 1989; CRUMP *et al.*, 1992; COHEN e GLASGOW, 1993; GARRITY *et al.*, 1993; SEATON *et al.*, 1997; NG *et al.*, 2000; MOHAN *et al.*, 2006; MILMAN *et al.*, 2008; CORTI *et al.*, 2010; SAVUR e KULKARNI, 2011).

Estudos histológicos mostraram que a criptococose ocular afeta primariamente a coróide com invasão secundária da retina e outras estruturas intraoculares (COHEN e GLASGOW, 1993; KUPFER e MCCRANE 1974). O *Cryptococcus neoformans* tem sido apontado como causa de lesões cório-retinianas, vitrites, endoftalmites, uveítes e retinites, bem como, papiledemas, atrofia óptica e paresia dos músculos extraoculares (OKUN e BUTLER, 1964; SHIELDS *et al.*, 1980; BISSERU *et al.*, 1983; CRUMP *et al.*, 1992; CHAN *et al.*, 2007; CORTI *et al.*, 2010; MWANZA *et al.*, 2011). Frequentemente os danos visuais levam a perdas visuais severas e a melhora do quadro é incomum (CRUMP *et al.*, 1992).

A literatura tem descrito que as infecções em pessoas imunodeprimidas são comumente causadas por *Cryptococcus neoformans* e nesse caso as perdas visuais são mais raras (REX *et al.*, 1993). O papiledema tem sido apontada como principal causa de diminuição da acuidade visual nesses pacientes, e tem sido mostrada correlação entre a diminuição da acuidade visual e o aumento da pressão intracraniana, além de correlação entre a diminuição da acuidade visual e a invasão do sistema visual pelo fungo (KUPFER e MCCRANE, 1974; COHEN e GLASGOW, 1993; CORTI *et al.*, 2010). A perda visual também foi associada, nesses casos, à aracnoidite adesiva perineurítica (LIPSON *et al.*, 1989; NG *et al.*, 2000; CORTI *et al.*, 2010). Houve também descrição de perda bilateral simultânea causada por uma necrose fulminante dos nervos ópticos (COHEN e GLASGOW, 1993). Nesses pacientes foi descrito melhora da acuidade visual após medidas para diminuir a pressão intracraniana e o uso de anti-inflamatórios não interferiu no prognóstico dos danos visuais provocados pela doença (REX *et al.*, 1993; MOHAN *et al.*, 2006; MILMAN *et al.*, 2008; DUGGAN e WALLS, 2012).

Por outro lado, a maior parte das descrições de meningite criptocócica em pessoas imunocompetentes tem como agente etiológico o *Cryptococcus gattii* e esses pacientes apresentam alta incidência de perda visual (LALLOO *et al.*, 1994; MITCHELL *et al.*, 1995; SEATON *et al.*, 1997a). Nesses casos também houve relação entre alterações visuais e ocorrência de papiledema, além da relação de alterações visuais com presença de edema e / ou aumento da pressão intracraniana (KEONG e TIN, 1996; CHAN, 2007).

Os edemas de nervo óptico em pacientes imunocompetentes foram comumente associados a perdas visuais e relacionados com o tempo entre o aparecimento dos sintomas até o diagnóstico da meningite criptocócica. Nessa situação, pacientes com edema óptico apresentaram maior tempo de doença antes do diagnóstico que pacientes sem edema óptico (SEATON *et al.*,

1997a). No entanto, nem todos os casos em que ocorreu edema óptico apresentaram perda visual, e não houve associação entre palidez do nervo óptico e dano visual, mas observou-se associação entre a titulação do antígeno no soro e LCR e as perdas visuais (SEATON *et al.*, 1997a). O uso associado de anti-inflamatório e antifúngico no tratamento de meningite nesses pacientes reduziu o risco de cegueira e melhorou o prognóstico de alterações da acuidade visual quando comparado ao tratamento feito somente com o antifúngico (SEATON *et al.*, 1997b).

Cogitou-se que a diferente incidência de cegueira entre pacientes imunodeprimidos e pacientes imunocompetentes ocorresse devido à diferença de virulência entre as duas variedades de *Cryptococcus* (LIZARAZO *et al.*, 2007). No entanto, um experimento utilizando ratos imunocompetentes e ratos imunodeprimidos infectados somente com *Cryptococcus neoformans* mostrou diferentes tipos de lesões teciduais de acordo com a resposta imunológica desses animais (KUPFER e MCCRANE, 1974; SALKOWSKI e BALISH, 1990; COHEN e GLASGOW, 1993). Em estudo recente observou-se que as duas espécies de fungo apresentaram semelhantes fatores de virulência (PESSOA *et al.*, 2012). Independentemente da espécie que causa a doença, um importante fator de risco para dano visual parece ser a resposta inflamatória realizada pelo hospedeiro (SALKOWSKI e BALISH, 1990), assim como, o tempo de infecção antes do diagnóstico da meningite (SEATON *et al.*, 1997a).

Apesar da pressão intracraniana parecer contribuir para o risco de morte (SEATON *et al.*, 1996) diferente de outros trabalhos realizados com pacientes imunodeprimidos (TAN, 1988; REX *et al.*, 1993), Seaton e colaboradores (1997) não observaram sua contribuição para a perda visual em pacientes imunocompetentes.

Propõe-se, dessa forma, que pacientes imunocompetentes com meningite criptocócica tem uma forma mais severa de meningite provavelmente devido à resposta inflamatória mais

intensa, enquanto pacientes imunodeprimidos tem menor resposta inflamatória (LUI *et al.*, 2006; MUSLIKHAN *et al.*, 2010).

A literatura tem descrito ainda que a perda visual causada por meningite criptocócica é bimodal: perda visual rápida, que ocorre até três dias de doença, e perda visual lenta, que se estabelece após um período de três dias de doença (REX *et al.*, 1993). Tentou-se atribuir a perda visual do tipo lenta com o aumento da pressão intracraniana (TAN, 1988; REX *et al.*, 1993), no entanto esta relação também não foi observada por Seaton *et al.* (1997a).

1.4 JUSTIFICATIVA

A perda visual decorrente da criptococose é uma importante complicação observada em pacientes que sofrem dessa doença. O diagnóstico da criptococose como causadora de alteração visual é difícil de ser feito, pois os sintomas da perda visual por criptococose são semelhantes aos sintomas causados por outras doenças visuais que provocam inflamações de retina com envolvimento do vítreo (SCHULMAN *et al.*, 1988). Existe ainda uma carência de descrição detalhada das perdas visuais causadas pela meningite criptocócica, bem como estudos dos mecanismos retinianos, corticais e perceptuais envolvidos no processo de defeito visual. Assim, esta tese buscou dois objetivos direcionados à perda visual em neurocriptocose. Primeiro, foi realizada uma investigação funcional (clínica, eletrofisiológica retiniana, eletrofisiológica cortical e perceptual) das alterações visuais causadas por meningite criptocócica em pacientes sem história de imunossupressão buscando descrever os possíveis mecanismos envolvidos na geração da perda visual. Isto pode ser particularmente relevante para melhorar os métodos de diagnóstico e prognóstico de um problema tão comum a esta doença. O segundo objetivo, é descrever os fatores de risco da perda visual em pacientes com criptococose ao longo do período

de 1998 a 2011, já que no Pará a epidemiologia desta doença apresenta peculiaridades não vistas em outras regiões do mundo. Isto pode ajudar em programas de ações de saúde junto a essa população acometida pela doença.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as perdas visuais sofridas por pacientes diagnosticados com meningite cryptocócica não associada à história de imunossupressão visando esclarecer um possível mecanismo dessas sequelas visuais, além de descrever os fatores de risco à perda visual de pacientes com criptococose no período de 1998 a 2011.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar e descrever os danos visuais em série de casos de pacientes diagnosticados com meningite cryptocócica não associada à história de imunossupressão através de psicofísica e eletrofisiologia visual.

Descrever os achados eletrofisiológicos retinianos e corticais de danos visuais nesses pacientes.

Descrever as alterações perceptuais desses pacientes para a visão de cores, o contraste de luminância e no campo visual.

Avaliar associações entre os resultados funcionais (clínicos, eletrofisiológicos e perceptuais) e achados clínicos e / ou laboratoriais presentes para uma série de casos desse tipo de infecção.

Descrever do ponto de vista clínico e epidemiológico quais os fatores de risco associados às alterações visuais nos pacientes com meningite cryptocócica sem história de imunossupressão atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto no estado do Pará no período de 1998 até 2011.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará como parte integrante do projeto “**Neurocriptococose no Estado do Pará: Estudo Transversal, Retrospectivo, Estudo Prospectivo e Avaliação Sensorial**” sob o protocolo #021/2009 – CEP–NMT /UFPA (Anexo 1).

Para cumprir com os objetivos, esta tese foi composta por dois estudos epidemiológicos: um estudo de série de casos e um estudo transversal analítico. No estudo de série de casos as funções visuais de uma amostra de pacientes foram cuidadosamente analisadas por meio de avaliação clínica, testes psicofísicos e eletrofisiológicos. No estudo transversal analítico foi realizada uma análise com enfoque nas alterações visuais ocorrida em um período de 14 anos de casos de meningite criptocócica em pacientes sem história de imunossupressão no estado do Pará.

3.1 ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS

3.1.1 Sujeitos

Os sujeitos desta pesquisa foram sete pacientes (quatro pacientes do sexo feminino e três pacientes do sexo masculino), que correspondem a cerca de 30% da população de sobreviventes no período estudado (SILVA e SOVANO, 2012), tratados para meningite criptocócica no período de 2010 à 2012, sem história de imunossupressão. A média de idade dos pacientes foi de 25 ± 14 anos, variando de 11 a 51 anos. Os pacientes foram encaminhados pelo setor de Infectologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (centro de referência no tratamento de doenças infecciosas no estado do Pará) ao Laboratório de Neurologia Tropical do Núcleo de Medicina Tropical. Eles foram contatados por telefone ou durante consulta ambulatorial, quando foram

esclarecidos a respeito deste projeto e convidados para serem voluntários (Figura 3). Para ser voluntário, foi imprescindível que o paciente (ou responsável legal) tomasse conhecimento do estudo e autorizasse sua participação através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

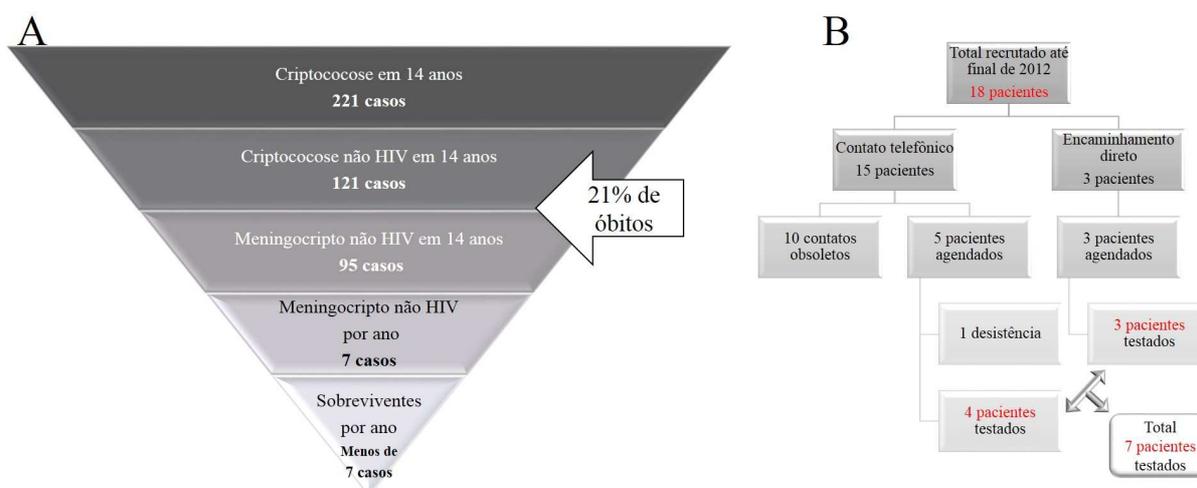


Figura 3. Esquema dos fatores relevantes para o tamanho amostral estudado. **A.** Pirâmide com indicadores sobre a população alvo. Análise baseada nos dados de Silva e Sovano (2012). **B.** Organograma de recrutamento dos pacientes.

Após recrutamento, cada voluntário passou por uma entrevista a respeito da doença, durante a qual também foram confirmados os dados de sua identificação e as formas de contactá-lo. A avaliação visual iniciou com a medida da acuidade visual com os optotipos de Snellen. Em seguida foram feitas a avaliação psicofísica (quando possível de ser realizada), avaliação eletrofisiológica e avaliação oftalmológica.

Foram considerados critérios de exclusão: relato de doenças ou condições que produzem alterações visuais prévias a doença (catarata, glaucoma, daltonismo, retinose pigmentar, neurite óptica, ...), história de doença neurológica ou psiquiátrica (esclerose múltipla, aneurisma,

esquizofrenia, alcoolismo crônico, ...), relato de doenças sistêmicas crônicas (hipertensão arterial, diabetes, ...), relato de doenças infecciosas já descritas como causadoras diretas ou indiretas de dano visual (toxoplasmose, malária, tuberculose, hanseníase, ...), relato de contato com contaminantes tóxicos ambientais (solventes orgânicos, mercúrio, ...) ou medicamentos tóxicos para o sistema visual (cloroquina, etambutol, ...).

Para o grupo controle foram recrutados sujeitos saudáveis para padronização e normatização dos testes aplicados. Esses sujeitos representam estatisticamente a amostra alvo em termos de sexo e idade.

A bateria completa de testes levou em torno de 20 horas para ser concluída. Os testes foram aplicados em sessões de cerca de três horas de duração cada uma, havendo recorrentes pausas de acordo com a disponibilidade física do paciente e de forma a evitar fadiga e desatenção.

Cada teste aplicado teve objetivo de avaliar uma determinada função e / ou estrutura visual, como esquematizado no Quadro 1, a seguir, e serão descritos com mais detalhes adiante. Mais informações e referências sobre a aplicabilidade dos testes podem ser consultadas no Apêndice 2.

Quadro 1. Resumo da aplicabilidade dos testes de avaliação visual utilizados nesta pesquisa.

Teste	Estrutura ou função avaliada
Refratometria	Estado refrativo ocular, adequação da correção dióptrica
Avaliação da motilidade ocular	Musculatura extrínseca ocular e nervos oculomotores
Biomicroscopia	Pálpebra, cílios, esclera, esclera, conjuntiva, córnea, câmara anterior, íris, corpo vítreo e fundo de olho
Fundoscopia	Retina: vasos, disco óptico e mácula
Avaliação da acuidade visual	Discriminação de detalhes finos
FM100	Discriminação de cores
MR	Discriminação de cores
SCEL	Discriminação de contraste espacial de luminância
PVEA	Campo visual
ffERG E 0.01	Fotorreceptores bastonetes
ffERG E 3.0	Fotorreceptores cones e bastonetes
ffERG E 10.0	Fotorreceptores cones e bastonetes
ffERG POs	Células amácrinas, células bipolares, células ganglionares e células de müller
ffERG Flicker	Células bipolares
ffERG F 3.0	Fotorreceptores cones
mfERG	Fotorreceptores cones (topografia)
PERG	Células ganglionares
VECP	Córtex visual primário

FM100 = Teste de ordenamento dos 100 matizes de Farnsworth-Munsell. MR = Teste de determinação do limiar de discriminação de cores pelo método Mollon-Reffin. Teste de determinação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância. PVEA = Perimetria visual estática automatizada. ffERG E 0.01= Eletroretinograma de campo total, protocolo de resposta de bastonete. ffERG E 3.0 = Eletroretinograma de campo total, protocolo de resposta mista. ffERG E 10.0 = Eletroretinograma de campo total, protocolo de resposta mista complementar. ffERG POs = Eletroretinograma de campo total, protocolo de potenciais oscilatórios. ffERG Flicker = Eletroretinograma de campo total, protocolo de flicker de 30Hz. ffERG P 3.0 = Eletroretinograma de campo total, protocolo de resposta de cone. mfERG = eletroretinograma multifocal. PERG = Eletroretinograma de padrões com reversão de fase. VECP = Potencial cortical provocado visual de padrões com reversão de fase.

3.1.2 Levantamento de dados clínicos laboratoriais

Os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes foram obtidos do prontuário hospitalar mediante autorização do médico e do paciente. Os dados extraídos foram aqueles presentes em todos os prontuários referentes aos testes laboratoriais e achados clínicos realizados em cada um dos pacientes estudados: idade, sexo, aspecto do LCR, celularidade (células / mm³), contagem de células polimorfonucleares (%), contagem de células mononucleares (%), glicorraquia (mg / dl), proteinorraquia (mg / dl), resultado da hemocultura, resultado da cultura para fungo no LCR, teste de aglutinação de látex, espécie de fungo isolada, exame de imagem de crânio e pulmão, tempo de internação, ocorrência de re-internação.

3.1.3 Avaliação visual

3.1.3.1 Avaliação oftalmológica

A avaliação oftalmológica foi realizada por um oftalmologista do grupo de pesquisa do Laboratório de Neurologia Tropical (NMT / UFPA). Essa avaliação foi composta por: avaliação da acuidade visual e refratometria ambos realizado com um Refratômetro Automático Modelo 599 (Zeiss Humphrey Systems, Dublin, California, EUA), motilidade ocular, biomicroscopia com Biomicroscópio Lâmpada de Fenda Modelo HS5000 (Huvitz, Gunpo, Coréia do Sul) e exame de fundo de olho com Oftalmoscópio Modelo ri-scope L (Riester, Alemanha).

3.1.3.2 Avaliação psicofísica

Foram realizados dois testes psicofísicos para avaliar visão de cores: o teste de ordenamento dos 100 matizes de Farnsworth-Munsell (FM100) e o teste de determinação do limiar de discriminação de cores pelo método Mollon-Reffin (MR). Foram também realizados

dois testes de avaliação da visão de contraste espacial de luminância: o teste de determinação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância (SCEL) e a perimetria visual estática automatizada (PVEA).

3.1.3.2.1 Teste de ordenamento dos 100 matizes de Farnsworth-Munsell (FM100)

O método foi desenvolvido inicialmente com estimulação composta de peças físicas que o sujeito testado precisava manualmente organizar (FARNSWORTH, 1957). Usando o mesmo princípio do teste original, o Laboratório Neurofisiologia Eduardo Oswaldo Cruz desenvolveu uma versão computadorizada utilizando linguagem C++ (Borland, Austin, Texas, EUA) (BRAGA, 1996; RODRIGUES, 2003). A aplicação de uma versão computadorizada facilita o controle de parâmetros de testagem como luminância, saturação e matiz do estímulo. Para a aplicação do teste utilizou-se um microcomputador IBM-compatível modelo Pentium IV 1.7 GHz. O estímulo foi apresentado em monitor de vídeo modelo Multiscan G420 (Sony, Tokyo, Japão) com correção gama.

O teste foi realizado monocularmente em ambiente escurecido. O estímulo consistiu de quatro séries de 85 círculos com raio de 1° de ângulo visual, cada círculo exibindo um matiz diferente com pureza (30%) e luminância média (41,75 cd/m²) constantes ao longo de todo o teste (Figura 4). O estímulo foi apresentado a uma distância de 1 m até o sujeito testado. As peças eram mostradas inicialmente ordenadas sequencialmente de acordo com o matiz e, em seguida, eram misturadas e apresentadas de forma desorganizadas na tela do computador, então o sujeito era instruído a reordená-las da melhor forma possível tentando posicioná-las da forma como apresentadas no início do teste. O procedimento foi repetido para as diferentes configurações cromáticas e ao fim foi contabilizado o valor de erros no ordenamento dessas

várias configurações. O valor de erro de uma peça (círculo) foi contabilizado pela soma das diferenças entre o número da peça e o número das peças adjacentes a ela (FARNSWORTH, 1957) (Figura 5). Quanto maior o valor do erro, pior o desempenho no teste. O grupo de pacientes acometidos pela meningite criptocócica foi comparado aos resultados de um grupo controle composto por 140 sujeitos de mesma faixa etária.

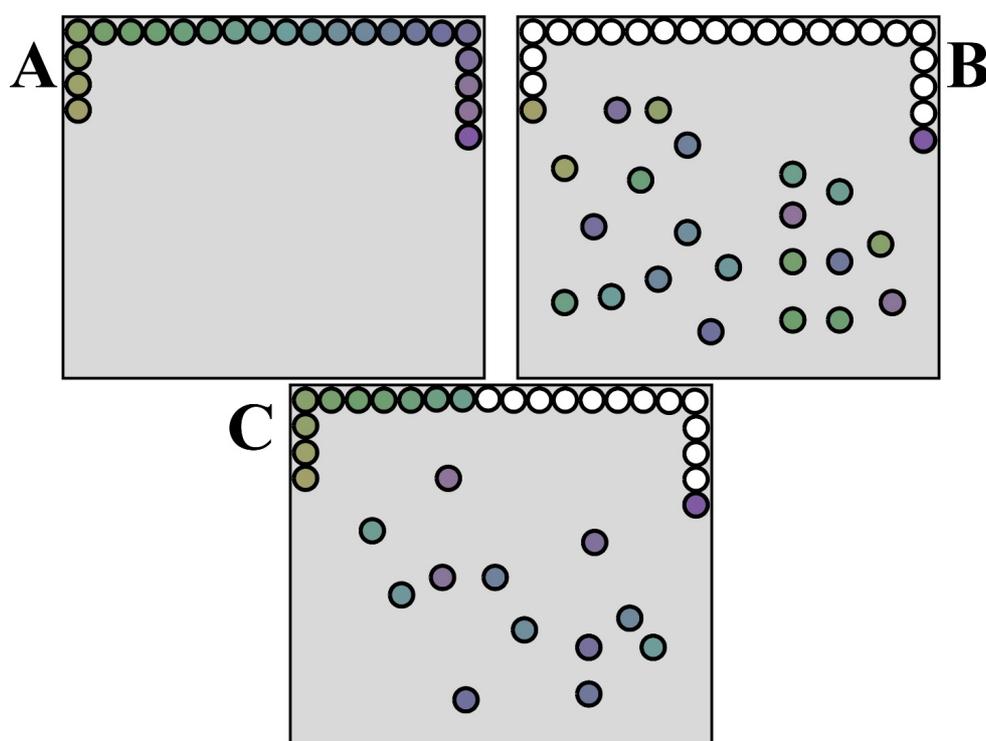


Figura 4. Esquema do estímulo para o teste de ordenamento dos 100 matizes de Farnsworth-Munsell (FM100). **A.** Representa estímulo inicial do teste onde o sujeito vê uma série de círculos sequenciados com graduais mudanças de matizes, sendo a saturação e a luminância média constantes. **B.** Representa os círculos dispersos. **C.** Representa o reordenamento das peças.

VALORES DE ERRO DO FM100

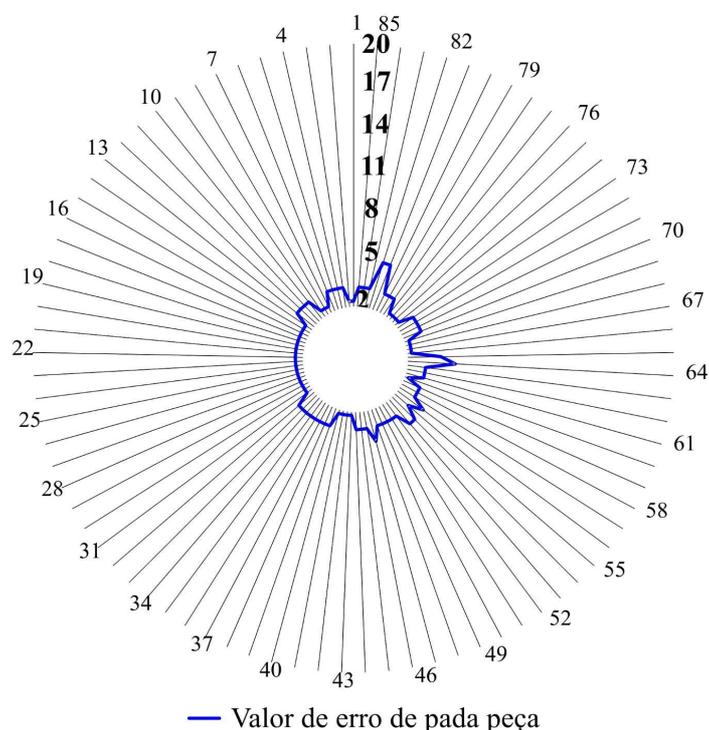


Figura 5. Gráfico polar com o valor de erro obtido do teste de ordenamento dos 100 matizes de Farnsworth-Munsell (FM100) de um sujeito controle. Os números em torno do círculo representam a posição correta de cada matiz. A linha de contorno em azul representa os valores de erro do sujeito em cada posição testada.

3.1.3.2.2 Teste de determinação do limiar de discriminação de cores pelo método

Mollon-Reffin (MR)

O método foi criado por Regan e colaboradores (1994) e uma versão customizada baseada nesse método foi desenvolvida no Laboratório Neurofisiologia Eduardo Oswaldo Cruz utilizando linguagem C++ (RODRIGUES, 2003). Para a aplicação do teste utilizou-se plataforma IBM POWERStation RISC 6000, modelo RISC 6000 320H e o estímulo foi apresentado em monitor de vídeo modelo IBM 6091 19i com correção gama (IBM, New York, New York, EUA).

O teste foi realizado monocularmente em ambiente escurecido. O estímulo apresentou configuração pseudoisocromática e foi formado por um mosaico de círculos espacialmente separados com diferentes luminâncias e diferentes tamanhos. O estímulo alvo foi o C de Landolt com diâmetro externo de $4,3^\circ$ de ângulo visual, diâmetro interno de $2,2^\circ$ e abertura de 1° e diferiu do fundo somente em cromaticidade. O ruído de luminância foi criado com uma variação no intervalo de 12 cd/m^2 a 20 cd/m^2 em torno da luminância média de 16 cd/m^2 (REGAN *et al.*, 1994) (Figura 6).

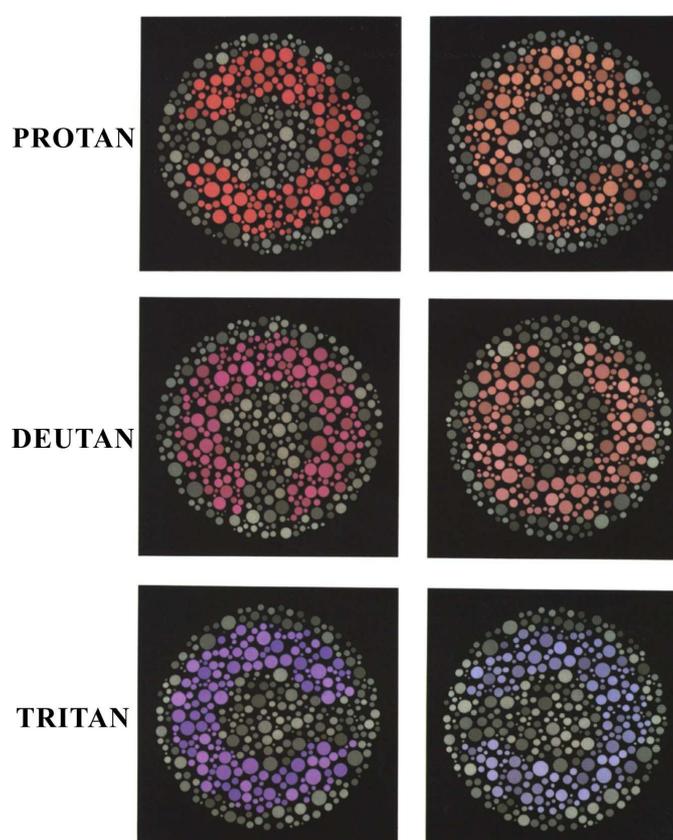


Figura 6. Representação dos estímulos usados no teste de limiar de discriminação de cores pelo método de Mollon-Reffin (MR). Os painéis, de cima para baixo, mostram os estímulos dos testes protan, deután e tritan. Os estímulos à esquerda em cada par são saturados e seriam mostrados próximo do começo do teste; os estímulos menos saturados à direita implicam em discriminação de cor mais difícil (REGAN *et al.*, 1994).

A discriminação cromática foi medida ao longo de 8 diferentes eixos do espaço de cor CIE 1976 em torno da cromaticidade central ($u' = 0,219$, $v' = 0,481$) usando um procedimento de escada até encontrar o limiar do sujeito. Cada contraste foi apresentado por 1,5 s a uma distância de 3 m do sujeito, que precisou informar oralmente qual a direção da abertura do C (cima, baixo, esquerda, direita).

Os dados foram extraídos da estação de teste e alimentaram uma planilha automatizada do Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, Washington, EUA) que utilizou os pontos limiares estimados para o ajuste a um modelo de elipse para a construção da elipse de discriminação de cores (Figura 7). O ajuste dos dados ao modelo de elipse foi feito através do método dos mínimos quadrados, utilizando a ferramenta SOLVER do Microsoft Excel. Para análise do resultado utilizou-se o diâmetro do círculo de área equivalente a da elipse (D) como parâmetro da amplitude da discriminação de cores. Quanto menor o diâmetro da elipse, maior capacidade de discriminação de cores apresentava o sujeito testado. Os resultados dos pacientes com meningite criptocócica foram comparados aos de um grupo controle composto de 84 sujeitos de mesma faixa etária.

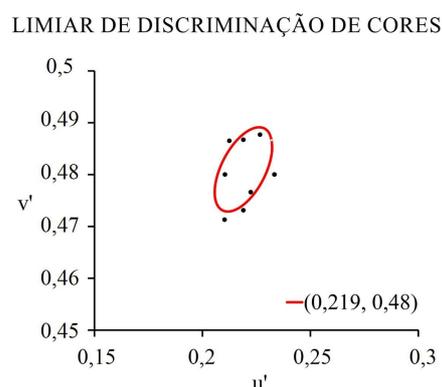


Figura 7. Elipse de discriminação de cores obtida no teste de determinação do limiar de discriminação de cores pelo método de Mollon-Reffin (MR). Um modelo de elipse foi ajustado aos valores de limiar de discriminação de cores no espaço de cor CIE 1976.

3.1.3.2.3 Teste de determinação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância (SCEL)

Assim como os testes anteriores, este teste também foi desenvolvido no Laboratório de Neurofisiologia Eduardo Oswaldo Cruz utilizando linguagem C++ (BOTELHO DE SOUZA, 1995; RODRIGUES, 2003). Para a aplicação do teste utilizou-se um microcomputador IBM-compatível modelo Pentium IV 1.7GHz. O estímulo foi apresentado em monitor de vídeo modelo SONY Multiscan G420 com correção gama.

O teste foi realizado monocularmente em ambiente escurecido. O estímulo foi composto por uma rede de barras verticais claras e escuras, isocromáticas com variação senoidal de luminância no espaço sem modulação temporal (estacionária). A luminância média do estímulo foi de 43,5 cd/m² durante toda a realização do teste. Utilizou-se 11 frequências espaciais: 0,2, 0,5, 0,8, 1, 2, 4, 6, 10, 15, 20 e 30 cpg. O padrão exibido foi retangular, correspondendo à 6,5° por 5° de ângulo visual à 3 m de distância (Figura 8).

Para estimar o contraste limiar foi usado o método do ajuste em uma sequência ascendente partindo de contrastes subliminares. O paciente foi instruído a aumentar o contraste até que conseguisse identificar a rede e daí diminuir o contraste até deixar de identificar o estímulo. Permitiu-se que o paciente manipulasse o contraste do estímulo de modo a ajustar ao mínimo contraste perceptível. Os contrastes limiares foram convertidos em sensibilidade ao contraste através da função inversa de seus valores. Os valores de sensibilidade ao contraste foram transformados em logaritmo de base 10 com intuito de normalizar as suas distribuições de frequência. Quanto menor a sensibilidade ao contraste, pior o desempenho do sujeito no teste.

Nesse teste os resultados dos pacientes acometidos por meningite criptocócica foram comparados aos de um grupo controle composto de 105 sujeitos de mesma faixa etária.

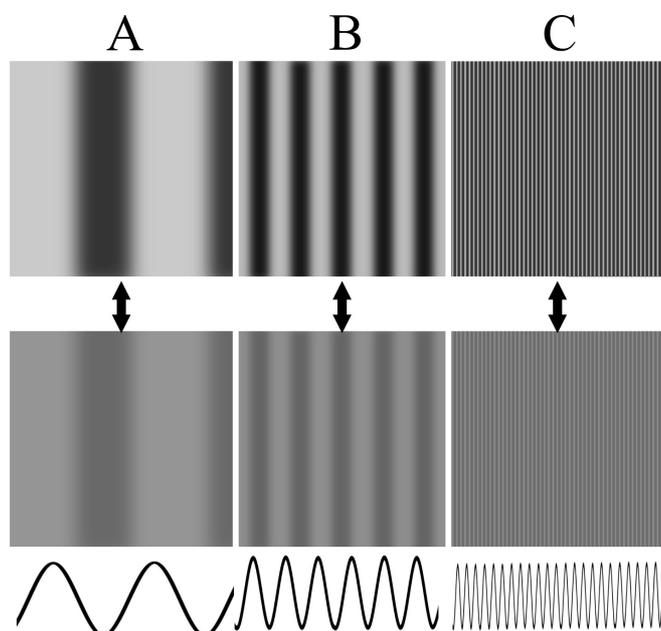


Figura 8. Esquema do estímulo do teste de determinação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância (SCEL). Em A, B e C temos diferentes representações de frequências espaciais de grades acromáticas onde o estímulo muda senoidalmente entre claro e escuro. **A.** Representa uma frequência espacial baixa. **B.** Representa uma frequência espacial média. **C.** Representa frequência espacial alta. Os quadrados superiores mostram o estímulo com alto contraste e os quadrados inferiores mostram o mesmo estímulo com contraste menor.

3.1.3.2.4 Perimetria visual estática automatizada (PVEA)

Para a realização da PVEA foi usado campímetro computadorizado do tipo Humphrey Field Analyzer HFA 745 (Zeiss Humphrey Systems, Dublin, California, EUA). O teste foi realizado monocularmente em ambiente escurecido. Selecionou-se entre os protocolos oferecidos pelo fabricante: mira III, padrão acromático, luminância média de 31,5 asb, protocolo acromático central 30-2, estratégia *SITA-Standard* (Figura 9).

O equipamento projetou estímulos que variaram a intensidade de brilho em uma escala de 5,1 unidades logarítmicas (51 dB, entre 0,08 e 10000 asb, sendo que 10000 asb foi o brilho

máximo). O monitoramento da fixação do olhar do paciente foi feito manualmente por visualização dos movimentos dos olhos utilizando a câmera do equipamento, além do monitoramento automático existente no programa utilizado. A medida do limiar foi feita com um procedimento de escada. As estratégias de teste escolhidas proporcionaram a medida aleatória de 76 pontos do campo visual até 30° de ângulo visual.

Os resultados de sensibilidade do teste foram apresentados em decibel (dB). Os resultados do protocolo estudado foram dividido em três anéis de mesma excentricidade no campo visual (0-10°, 10-20°, 20-30° de excentricidade). Quanto menor a sensibilidade do sujeito testado em um determinado ponto da matriz de estimulação, pior o desempenho no teste.

Nesse teste os resultados dos pacientes acometidos por meningite criptocócica foram comparados aos de um grupo controle composto de 31 sujeitos de mesma faixa etária.

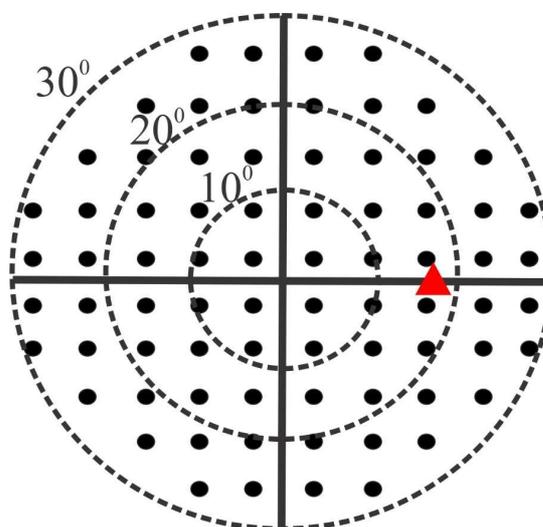


Figura 9. Esquema da matriz de pontos testados no campo visual pela perimetria visual estática automatizada (PVEA) no protocolo central 30-2. O triângulo vermelho representa o ponto cego localizado a cerca de 15° de excentricidade. O resultado do protocolo 30-2 foi dividido em anéis de 0-10°, 10-20° e 20-30° de excentricidade.

3.1.3.3 Avaliação eletrofisiológica

Foram realizados quatro tipos de registros eletrofisiológicos: o eletrorretinograma de campo total (ffERG), com protocolos de adaptação ao escuro (resposta de bastonetes, resposta mista, resposta mista complementar, potenciais oscilatórios) e protocolos de adaptação ao claro (flicker de 30 Hz, resposta de cone); eletrorretinograma multifocal (mfERG) de 103 hexágonos; eletrorretinograma de padrões (PERG) com reversão de fase (protocolo de 60 minutos de arco); e potencial cortical provocado visual de padrões (PVECP) com reversão de fase (protocolo de 15 minutos de arco e protocolo de 60 minutos de arco).

Todos os protocolos eletrofisiológicos seguiram a padronização da Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Visual Clínica (*International Society of Clinical Electrophysiology of Vision – ISCEV*) (Marmor *et al.*, 2009; Odom *et al.*, 2010; Bach *et al.*, 2012; Hood *et al.*, 2012) e foram realizados na plataforma de trabalho Veris Science 6.09 (Electro-Diagnostic Imaging, Redwood City, California, EUA).

3.1.3.3.1 Eletrorretinograma de campo total (ffERG)

A estimulação foi realizada com um estimulador Ganzfeld (Electro-Diagnostic Imaging, Redwood City, California, EUA). Utilizou-se três eletródios para captura de sinal: um eletródio corneano DTL como ativo (posicionado na córnea do sujeito), um eletródio de superfície de disco de ouro usado como referência (posicionado temporalmente do lado do olho testado) e um eletródio de superfície de disco de ouro usado como terra (posicionado no ponto eletroencefalográfico Fpz) (Figura 10). A amplificação do sinal foi realizada por um amplificador Grass 15LT (Grass Technologies / Natus Neurology, Warwick, Richmond, EUA), conforme será indicado abaixo para cada protocolo, e a digitalização do sinal foi de 2000 Hz em

todos os protocolos ffERG. O procedimento foi realizado com olho anestesiado por cloridrato de proximetacaina 10 mg/ml (Alcon, Fort Worth, Texas, EUA) e pupila dilatada por tropicamida 10 mg/ml (Alcon). Nesse procedimento os pacientes acometidos por meningite criptocócica foram comparados a grupo controle composto de 25 sujeitos de mesma faixa etária.

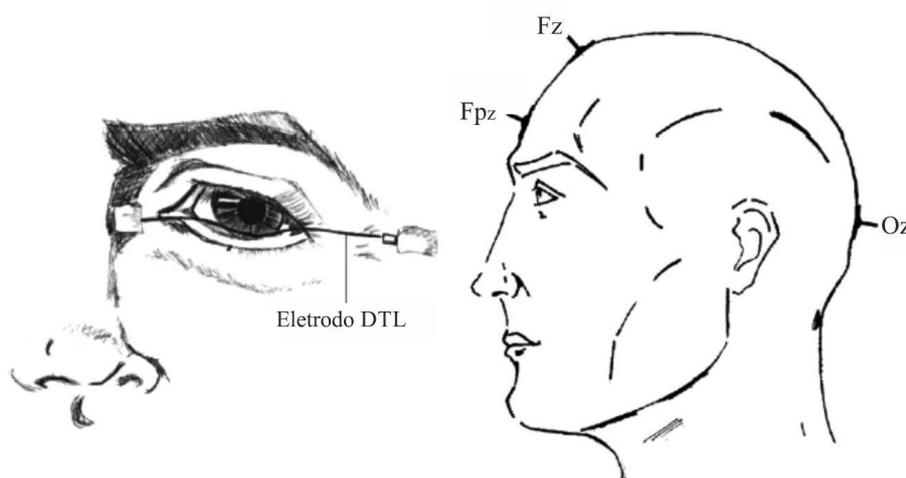


Figura 10. Posicionamento dos eletrodos nos protocolos eletrofisiológicos. O eletrodo posicionado em Fpz é o eletrodo terra em ambos os protocolos. Nos eletrorretinogramas (ffERG, mfERG e PERG) o eletrodo corneano DTL é o ativo e o eletrodo de referência fica posicionado temporalmente ao olho testado. No PVECP, o eletrodo posicionado em Oz é o eletrodo ativo e o eletrodo posicionado em Fz é o eletrodo de referência (DA COSTA *et al*, 2008).

A adaptação ao escuro aconteceu por um período de 20 min quando ambos os olhos foram tapados e ficaram em completa escuridão.

Protocolo de resposta de bastonete ou ffERG escotópico 0.01 (ffERG E 0.01). Este protocolo apresentou um *flash*¹ com luminância de 0,01 cd.s/m², intervalo de 2 s entre cada *flash*, amplificação de 10.000 vezes e uso de filtro passa banda de 0,3 a 300 Hz. Para análise desse

¹ O termo flash será usado para representar uma variação temporal muito rápida na intensidade luminosa (aumento) do estímulo, que uma vez cessada, volta para o padrão de adaptação visual de base. O termo será usado na língua inglesa devido à falta de um vocábulo adequado na língua portuguesa para sua tradução. Esquivei-me de usar “lampejo”.

protocolo foi tomado como parâmetro a amplitude pico-a-pico e o tempo implícito da onda *b* (Figura 11).

Protocolo de resposta mista ou ffERG escotópico 3.0 (ffERG E 3.0). Este protocolo apresentou *flash* com luminância de 3 cd.s/m^2 , intervalo de 10 s entre cada *flash*, amplificação de 10.000 vezes e uso de filtro passa banda de 0,3 a 300 Hz. Para análise desse protocolo foi tomado como parâmetro a amplitude pico-linha de base da onda *a*, amplitude pico-a-pico da onda *b* e os tempos implícitos das ondas *a* e *b* (Figura 11).

Protocolo de potenciais oscilatórios ou ffERG escotópico 3.0 de potenciais oscilatórios (ffERG POs). Este protocolo apresentou *flash* com luminância de 3 cd.s/m^2 , intervalo de 15 s entre cada *flash*, amplificação de 50.000 vezes e uso de filtro passa banda de 100 a 1000 Hz. Para análise desse protocolo foi tomado como parâmetro o somatório da amplitude pico-a-pico das três principais ondas e tempo implícito da onda 2 (Figura 11).

Protocolo de resposta mista complementar ou ffERG escotópico 10.0 (ffERG E 10.0). Este protocolo apresentou *flash* com luminância de 10 cd.s/m^2 , intervalo de 20 s entre cada *flash*, amplificação de 10.000 vezes e uso de filtro passa banda de 0,3 a 100 Hz. Para análise desse protocolo foi tomado como parâmetro a amplitude pico-linha de base da onda *a*, amplitude pico-a-pico da onda *b* e os tempos implícitos das ondas *a* e *b* (Figura 11).

A adaptação ao claro aconteceu por um período de 10 min sob luminância de 30 cd/m^2 .

Protocolo de resposta de cone ou ffERG fotópico 3.0 (ffERG F 3.0): este protocolo apresentou *flash* com luminância de $3,0 \text{ cd.s/m}^2$, intervalo de 1 s entre cada *flash*, amplificação de 10.000 vezes e uso de filtro passa banda de 0,3 a 300 Hz. Para análise desse protocolo foi tomado como parâmetro a amplitude pico-linha de base da onda *a*, amplitude pico-a-pico da onda *b* e os tempos implícitos das ondas *a* e *b* (Figura 11).

Protocolo de flicker ou ffERG fotópico 3.0 (ffERG Flicker 3.0): este protocolo apresentou *flash* com luminância de $3,0 \text{ cd.s/m}^2$ sobre um fundo de adaptação de 30 cd/m^2 , frequência temporal de 30 Hz, amplificação de 5.000 vezes e uso de filtro passa banda de 0,3 a 300 Hz. Para análise desse protocolo foi tomado como parâmetro a amplitude pico-a-pico e o tempo implícito da onda *b* (Figura 11).

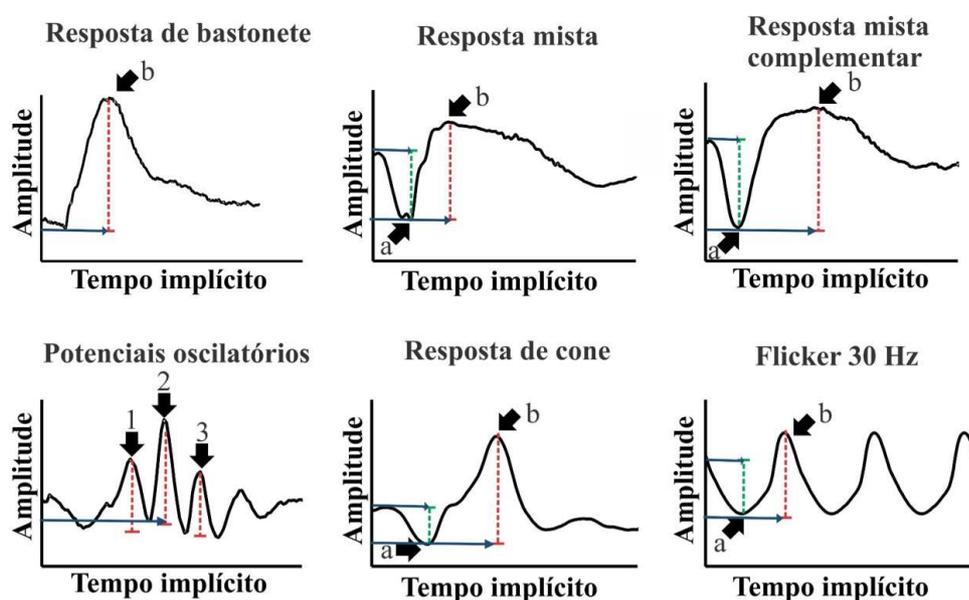


Figura 11. Parâmetros de análise do eletrorretinograma de campo total (ffERG.) As setas inseridas nos gráficos indicadas pelas letras representam os componentes estudados em cada protocolo. A linha pontilhada verde indica a medida de amplitude pico-linha de base do componente (iniciando na amplitude zero até o pico do componente negativo). A linha pontilhada vermelha representa a medida de amplitude pico-a-pico do componente (iniciando no pico do componente negativo até o pico do componente positivo). A linha contínua azul indica a medida de tempo implícito de cada componente saindo do tempo zero até o momento do pico da onda. Para esta ilustração foram utilizadas as médias dos registros do grupo controle a serem usados nesta pesquisa.

3.1.3.3.2 Eletrorretinograma multifocal (mfERG)

A estimulação e controle da fixação do olhar foram realizados por um microestimulador FMSII (Electro-Diagnostic Imaging). O posicionamento dos eletrodos foi o mesmo descrito no

protocolo ffERG. O registro teve amplificação de 50.000 vezes e foi realizada por um amplificador Grass 15LT (Grass Technologies). A digitalização foi de 1200 Hz com filtro de 10 a 300 Hz. O procedimento foi realizado com pupila dilatada como indicado no procedimento para ffERG. Este protocolo utilizou luminância média de 100 cd/m^2 . O estímulo foi composto por 103 hexágonos, cada hexágono teve luminância modulada por uma sequência m ($2^{15} - 1$ elementos) e 99% de contraste de Michelson entre os dois estados da sequência- m (Figura 12). Para análise desse protocolo foi extraído do registro o kernel de primeira ordem, tomando-se como parâmetro a amplitude pico-linha de base do componente N1, a amplitude pico-a-pico dos componentes P1 e N2 e os tempos implícitos dos componentes N1, P1 e N2 (Figura 13). As regiões da retina estudadas foram agrupadas em 6 anéis de mesma excentricidade, sendo A1 a região mais central do campo visual e A6 o anel com maior excentricidade visual. Nesse procedimento os resultados dos pacientes acometidos por meningite criptocócica foram comparados aos do grupo controle composto de 13 sujeitos de mesma faixa etária.

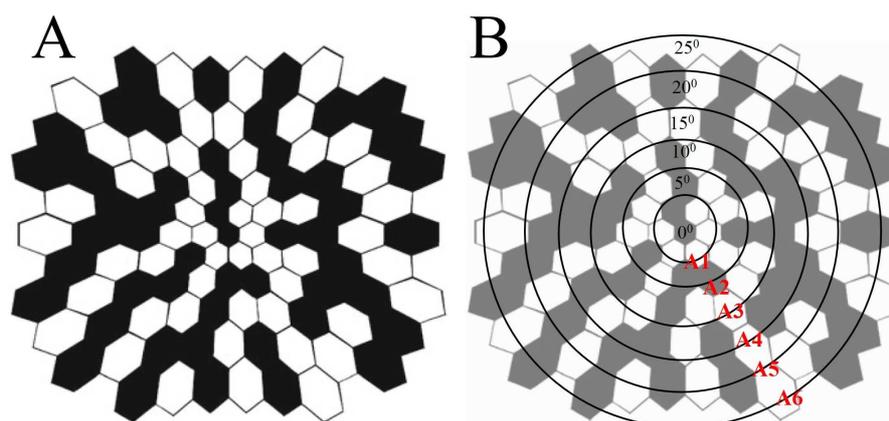


Figura 12. Estimulação no eletrorretinograma multifocal (mfERG). **A.** Esquema do estímulo composto por 103 hexágonos, onde cada hexágono teve luminância modulada por uma sequência m ($2^{15} - 1$ elementos) e 99% de contraste de Michelson entre os dois estados da sequência- m . **B.** Representação esquemática da separação das regiões da retina em 6 anéis concêntricos sendo 1 a região central e 6 o anel mais excêntrico. Modificado de Hood *et al.* (2011).

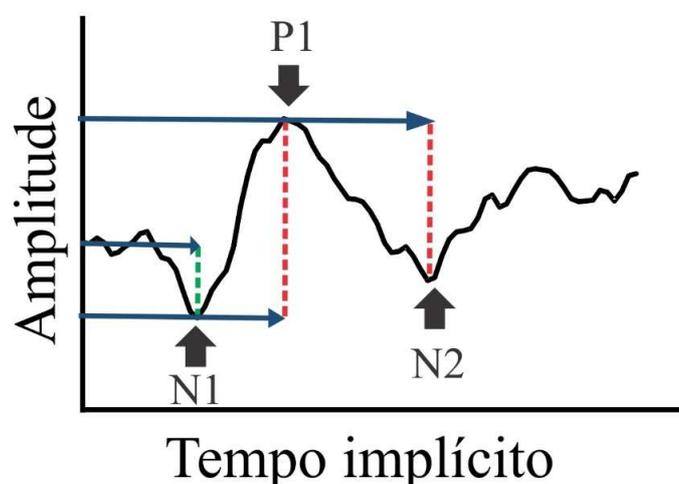


Figura 13. Parâmetros de análise do eletrorretinograma multifocal (mfERG). As setas inseridas nos gráficos indicadas pelas letras representam os componentes estudados. A linha pontilhada verde indica a medida de amplitude pico-linha de base do componente (iniciando na amplitude zero até o pico do componente negativo). A linha pontilhada vermelha representa a medida de amplitude pico-a-pico do componente (iniciando no pico do componente negativo até o pico do componente positivo). A linha contínua azul indica a medida de tempo implícito de cada componente saindo do tempo zero até o momento do pico da onda. Para esta ilustração usou-se a média dos registros do grupo controle a serem utilizados nesta pesquisa.

3.1.3.3.3 Eletrorretinograma de padrões (PERG) com reversão de fase

A estimulação foi apresentada em um monitor LCD de 1200 x 1240 pixels e atualização de 75 Hz modelo Flatron (LG Electronics, Seoul, Coreia do Sul). O posicionamento dos eletrodos foi o mesmo descrito para o protocolo ffERG e mfERG. O registro foi amplificado em 50.000 vezes com filtro de 0,3 a 100 Hz por um amplificador Grass 15LT (Grass Technologies) e a digitalização foi de 1200 Hz. O procedimento foi realizado em pupila não dilatada. Este protocolo utilizou luminância média de 40 cd/m² e 99% de contraste espacial de Michelson no modo de apresentação reversa de 1 Hz (Figura 14). O estímulo foi composto por um “tabuleiro de xadrez” de 16^o de ângulo visual contendo quadrados de 60 minutos de arco de tamanho. Para análise desse protocolo foi tomado como parâmetro a amplitude pico-linha de base do componente N35, as amplitudes pico-a-pico dos componentes P50 e N95 e os tempos implícitos

dos componentes N35, P50 e N95 (Figura 15). Nesse procedimento os resultados dos pacientes acometidos por meningite criptocócica foram comparados aqueles de um grupo controle composto de 15 sujeitos de mesma faixa etária.

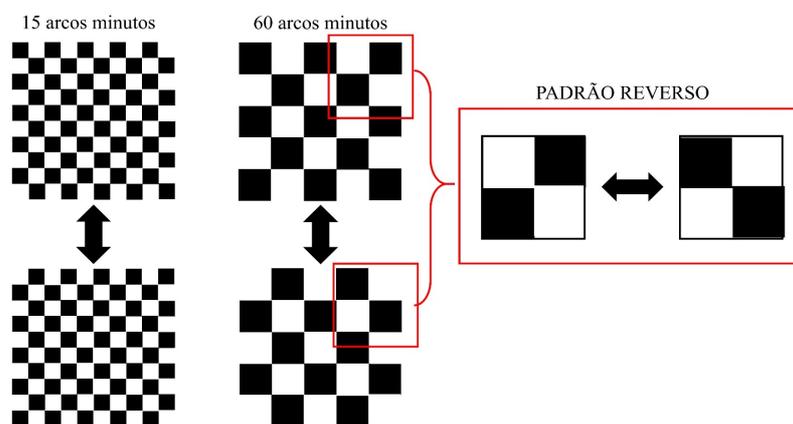


Figura 14. Esquema do estímulo utilizado nos protocolos de eletrorretinograma de padrões (PERG) com reversão de fase e potencial provocado visual de padrões (PVECP) com reversão de fase, com destaque para a apresentação reversa de 1 Hz.

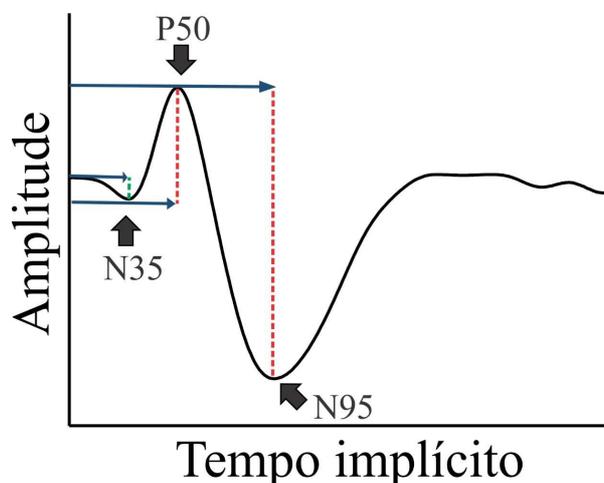


Figura 15. Parâmetros de análise do eletrorretinograma de padrões (PERG) com reversão de fase. As setas inseridas nos gráficos indicadas pelas letras representam os componentes estudados. A linha pontilhada verde indica a medida de amplitude pico-linha de base do componente (iniciando na amplitude zero até o pico do componente negativo). A linha pontilhada vermelha representa a medida de amplitude pico-a-pico do componente (iniciando no pico do componente negativo até o pico do componente positivo). A linha contínua azul indica a medida de tempo implícito de cada componente saindo do tempo zero até o momento do pico da onda.

Para esta ilustração usou-se a média dos registros do grupo controle a serem utilizados nesta pesquisa.

3.1.3.3.4 Potencial cortical provocado visual de padrões (PVECP) com reversão de fase

A estimulação foi apresentada em um monitor LCD de 1200 x 1240 pixels e atualização de 75 Hz modelo Flatron (LG Electronics). Utilizou-se três eletrodos para captura de sinal: um eletrodo de superfície de disco de ouro como eletrodo ativo (posicionado no ponto eletroencefalográfico Oz), um eletrodo de superfície de disco de ouro usado como referência (posicionado no ponto eletrofisiológico Fz) e um eletrodo de superfície de disco de ouro usado como “terra” (posicionado na região Fpz) (Figura 10). O registro sofreu amplificação de 50.000 vezes com filtro de 0,3 a 100 Hz realizado por um amplificador Grass 15LT (Grass Technologies) e a digitalização será de 1200 Hz. O procedimento foi realizado em pupila não dilatada. Este protocolo utilizou luminância média de 40 cd/m² e 99% de contraste espacial de Michelson no modo de apresentação reversa de 1 Hz (Figura 14). O estímulo foi composto por um “tabuleiro de xadrez” de 16^o de ângulo visual. Foi usado dois protocolos de testes: o PVEP 15 com estímulo contendo quadrados de 15 minutos de arco de tamanho e o PVEP 60 com estímulo contendo quadrados de 60 minutos de arco de tamanho. Para análise desse protocolo foi tomado como parâmetro a amplitude pico-linha de base do componente N75, as amplitudes pico-a-pico dos componentes P100 e N135 e os tempos implícitos dos componentes N75, P100 e N135 (Figura 16). Nos procedimentos PVEP 15 e PVEP 60, os resultados dos pacientes acometidos por meningite criptocócica foram comparados aos de um grupo controle composto de 23 e 16 sujeitos de mesma faixa etária, respectivamente.

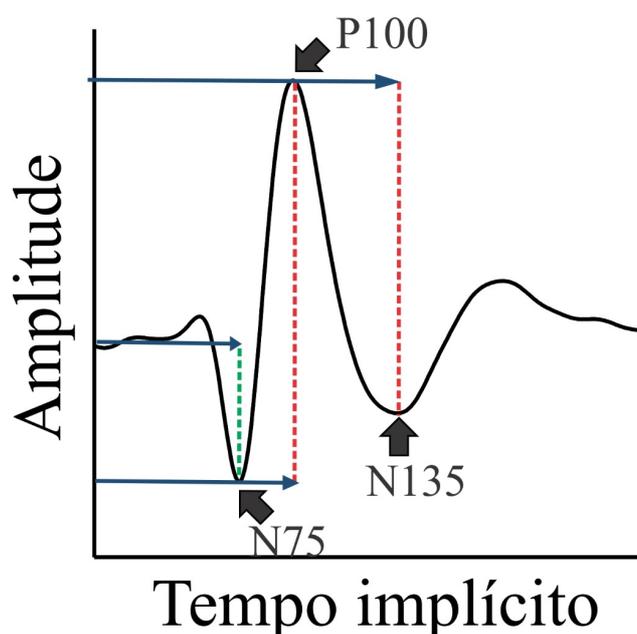


Figura 16. Parâmetros de análise potencial cortical provocado visual de padrões (PVECP) com reversão de fase. As setas inseridas nos gráficos indicadas pelas letras representam os componentes estudados. A linha pontilhada verde indica a medida de amplitude pico-linha de base do componente (iniciando na amplitude zero até o pico do componente negativo). A linha pontilhada vermelha representa a medida de amplitude pico-a-pico do componente (iniciando no pico do componente negativo até o pico do componente positivo). A linha contínua azul indica a medida de tempo implícito de cada componente saindo do tempo zero até o momento do pico da onda. Para esta ilustração usou-se a média dos registros do grupo controle a serem utilizados nesta pesquisa.

3.2 ESTUDO TRANSVERSAL ANALÍTICO

3.2.1 Banco de dados

O banco de dados foi coletado no departamento de arquivos médicos do Hospital Universitário João de Barros Barreto, que é centro de referência no tratamento de doenças infecciosas no estado do Pará. O período de tempo levantado foi de 1998 até 2011. Este banco de dados foi composto por informações de prontuário que apresentaram estado de conservação, manuseio e compreensão adequados a consulta de informações de todos os pacientes diagnosticados com meningite criptocócica sem história de imunossupressão.

Esses dados contêm informações de 113 sujeitos, sendo 52 do sexo feminino e 61 do sexo masculino, com idade média de 23 ± 16 anos, variando de 5 a 70 anos, sendo que 53% destes eram moradores de zona urbana. Todos com meningite criptocócica confirmada.

Os critérios de exclusão dos prontuários foram dados de paciente sem infecção criptocócica confirmada (meningite criptocócica), sorologia positiva para HIV e história de doenças imunossupressoras. Os dados colhidos que obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão foram divididos em dois grupos. Um grupo composto de informações de pacientes com meningite criptocócica com alteração visual, onde foram incluídos os casos que apresentaram descrição de sintomas visuais (estrabismo, visão turva, diminuição da acuidade visual ou cegueira) em qualquer momento da doença, e um grupo composto de informações de pacientes com meningite criptocócica sem alteração visual, onde foram incluídos pacientes que não apresentaram descrição dos sintomas visuais citados antes.

3.2.2 Parâmetros estudados

Os prontuários foram consultados e extraiu-se as informações especificadas abaixo. Todos esses parâmetros foram comparados à informação de existência ou não de descrição de alteração visual.

Dados sócio-etários: idade, sexo, zona de habitação.

Dados sobre as condições de internação: tempo de sintomas até a internação, tempo de internação, impressão diagnóstica no momento da internação, sinais e sintomas na internação (febre, cefaleia, vômito, convulsões, mialgia, rigidez de nuca, sinal de Kernig / Brudzinski, paresia / paralisia dos membros, alteração visual, alteração auditiva, alteração da linguagem,

alteração da consciência, alteração de personalidade, tosse, adenomegalia, visceromegalia, sintomas respiratórios, ataxia/afasia, hemoptise e outros) e número de internações.

Dados de identificação do agente infeccioso: *Cryptococcus gattii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus neoformans* variedade *neoformans* e *Cryptococcus neoformans* variedade *grubbi*.

Dados do estudo de LCR: aspecto do LCR, celularidade, contagem de células polimorfonucleares, contagem de células mononucleares, glicorraquia, proteinorraquia, cultura do LCR, aglutinação de látex).

Dados sobre achados radiológicos: achados radiológicos pulmonares em raios-X de tórax e tomografia computadorizada (nódulo solitário, nódulos múltiplos unilaterais ou bilaterais, massa única, múltiplas massas, opacidade intersticial difusa, cavitação, infiltrado, padrão miliar, adenopatia hilar, derrame pleural e outros) e achados radiológicos no crânio em tomografia computadorizada e ressonância magnética (realce meníngeo, hidrocefalia, ventriculite, criptococoma único, criptococomas múltiplos, ependimite, desvio de linha média, nódulos miliares e outros).

Dados sobre a consolidação do tratamento: drogas de indução, tempo desde o início dos sintomas até consolidação, tempo desde o início da indução até consolidação, ocorrência de suspensão precoce, motivo de ocorrência de suspensão precoce, dose total de Anfotericina B e droga de consolidação.

Dados sobre sequelas: apresentação da doença no diagnóstico final e presença de sequelas ao término da indução (diminuição da capacidade mental, alteração da acuidade visual, envolvimento de nervos cranianos, hidrocefalia, alteração de marcha, outros).

Dados sobre desfecho clínico: condição de alta hospitalar (melhora, óbito e evasão), desfecho ambulatorial (alta por cura, nova internação, perda de segmento), ocorrência de nova internação e motivo de ocorrência de nova internação.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As amostras maiores que 10 passaram por análise prévia da adequação a curva de normalidade através do teste D'Agostino, para aplicação de análise paramétrica. As amostras menores que 10 passaram por análise não paramétrica.

O estudo de série de casos levou em consideração dois tipos de análises: uma comparação entre grupo com meningite criptocócica e grupo controle, e uma comparação entre subgrupo com meningite criptocócica com pacientes de acuidade visual normal e subgrupo com meningite criptocócica com pacientes de baixa acuidade visual. O percentil de 5 % foi usado para calcular os parâmetros de normalidade do SCEL e PVEA. O percentil de 95 % foi usado para calcular os parâmetros de normalidade do FM100 e MR. Usou-se o intervalo de confiança ($\alpha = 0,05$) para indicar os parâmetros de normalidade dos dados eletrofisiológicos como preconizado pela ISCEV.

O estudo transversal analítico baseou-se na análise descritiva dos prontuários e de comparação entre subgrupo com alteração visual e subgrupo sem alteração visual descrita. Em ambos as partes do estudo, dados numéricos foram comparados por teste-t ($\alpha = 0,05$) ou Mann-Whitney ($\alpha=0,05$), e dados categóricos por teste Exato de Fisher ($\alpha = 0,05$). O coeficiente de correlação de Pearson ($\alpha = 0,05$) foi usado em parâmetros que foram numericamente adequados a essa análise.

4 RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DO ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS

4.1.1 Avaliação clínico – laboratorial

Os dados laboratoriais colhidos dos prontuários do grupo alvo desta pesquisa mostraram resultados para análise do aspecto do LCR, celularidade, contagem de células mononucleares, proteinorraquia, glicorraquia, cultura de sangue, cultura de LCR e exame de imagem do cérebro (radiografia e / ou tomografia). Quando comparados a parâmetros de normalidade, a aparência do LCR dos pacientes variou entre límpido e turvo, houve em média aumento da celularidade, aumento relativo do número de células mononucleares, proteinorraquia aumentada e glicorraquia diminuída. A cultura de fungos no sangue foi negativa e a cultura de LCR foi positiva para crescimento de fungos. Nesta cultura foi isolada a espécie de *Cryptococcus gattii* e *Cryptococcus neoformans* (Tabela 1). Alguns pacientes apresentaram complicações como edema e presença de nódulos (Tabela 2). O tratamento dos pacientes foi realizado com anfotericina B e fluoconazol.

Tabela 1. Dados laboratoriais dos pacientes com meningite criptocócica.

Paciente	Idade (anos)/ sexo	Aspecto LCR	Celularidade (cel./mm ³)	PMN %	Mono %	Glicorraquia (mg/dl)	Proteinorraquia (mg/dl)	Hemopatia Cultura	Cultura p/ fungo no LCR	Agglutinação de látex	Espécie
#1	11/F	Turvo	28	0	100	38	36	Negativo	Positivo	***	Gattii
#2	18/M	Límpido	197	10	90	62	***	Negativo	Positivo	***	Neoformans
#3	34/F	Límpido	36	3	97	54	***	***	Negativo	Positivo	NI
#4	21/M	Turvo	176	2	98	15	86	***	Positivo	***	Gattii
#5	11/M	Turvo	73	1	99	24	59,6	Negativo	Positivo	***	Gattii
#6	31/F	Turvo	144	30	70	33	52	***	Positivo	***	Gattii
#7	51/F	Límpido	1	0	100	31	77,3	***	Positivo	***	Gattii

F = Sexo feminino. M = Sexo masculino. LCR = Líquido céfalo raquidiano. PMN = Contagem de células polimorfonucleares. Mono = Contagem de células mononucleares. Gattii = *Cryptococcus gattii*. Neoformans = *Cryptococcus neoformans*. NI = Não identificado. *** Procedimento não realizado.

Tabela 2. Dados hospitalares dos pacientes com meningite criptocócica.

Paciente	Exame de Imagem do Crânio (TC)	Lesões pulmonares	Tempo de internação (meses)	Reinternação
#1	Edema	Não	2	Sim
#2	Normal	Não	4	Não
#3	Normal	Não	4	Não
#4	Edema	Sim	1	Sim
#5	Edema	Não	3	Sim
#6	Edema	Não	2	Sim
#7	Nódulo	Sim	2	Sim

TC = Tomografia computadorizada.

4.1.2 Avaliação visual

4.1.2.1 Resultados oftalmológicos

A avaliação oftalmológica, compreendendo biomicroscopia e fundoscopia, mostrou que quatro pacientes (7 dos 14 olhos) testados apresentaram alterações de atrofia ou edema no nervo óptico. Os resultados do teste de motilidade ocular foram normais em todos os 10 olhos testados (Tabela 3). Esses dados revelam ainda que nem todos os olhos com alteração da acuidade visual apresentaram alteração de nervo óptico e nem toda a alteração de nervo óptico estava associada à alteração da acuidade visual (Tabela 4).

4.1.2.2 Resultados psicofísicos

Dos 14 olhos avaliados, somente 7 apresentaram acuidade visual mínima possível para a realização de testes psicofísicos. Na avaliação pelo método FM100, 5 dos 7 olhos testados apresentaram valor de erro maior que o limite estabelecido pelo percentil de 95 % do grupo controle (Figura 17). A Figura 18 mostra os resultados de um sujeito controle e dois sujeitos que tiveram criptococose.

No teste de MR, 3 dos 7 olhos testados apresentaram diâmetro do círculo de área equivalente à da elipse maior que o limite estabelecido pelo percentil de 95 % do grupo controle (Figura 19). A Figura 20 mostra as elipses de discriminação de cor de um sujeito controle e de dois sujeitos com criptococose. As alterações de visão de cor não apresentaram tendência de erro específico a um eixo de confusão de cor.

Tabela 3. Dados obtidos da avaliação oftalmológica dos pacientes com meningite criptocócica.

Paciente	Acuidade visual	Classificação do subgrupo	Biomicroscopia	Fundoscopia	Motilidade ocular
#1D	20/30	AVN	Normal	Palidez papilar	Normal
#1E	20/30	AVN	Normal	Palidez papilar	Normal
#2D	20/20	AVN	Normal	Normal	Normal
#2E	20/20	AVN	Normal	Normal	Normal
#3D	20/20	AVN	Normal	Normal	Normal
#3E	20/20	AVN	Normal	Normal	Normal
#4D	SPL	BAV	Atrofia bulbar	***	***
#4E	20/400	BAV	Normal	***	***
#5D	SPL	BAV	Normal	Atrofia bulbar	Normal
#5E	PL	BAV	Normal	Atrofia bulbar	Normal
#6D	SPL	BAV	***	Edema óptico	***
#6E	SPL	BAV	***	Edema óptico	***
#7D	SPL	BAV	Normal	Normal	Normal
#7E	SPL	BAV	Normal	Normal	Normal

#D = Olho direito. #E = Olho esquerdo. SPL = Sem percepção luz. PL = Somente percepção de presença ou ausência de luz. AVN = Subgrupo com acuidade visual normal. BAV = Subgrupo com baixa acuidade visual. *** Procedimento não realizado.

O teste de SCEL mostrou que todos os olhos testados apresentaram sensibilidade espacial menor que o limite estabelecido pelo percentil de 5% do grupo controle em pelo menos 4 das 11 frequências espaciais testadas. Sendo que não houve prevalência de perda de sensibilidade ao contraste para uma frequência espacial específica (Figura 21).

Os resultados para a PVEA revelaram que 2 dos 7 olhos estudados apresentaram valores de limiar de detecção do sinal menores que o limite estabelecido pelo percentil de 5% do grupo controle na região de até 30° de ângulo visual (Figura 22). A Figura 23 mostra o mapeamento do campo visual de um sujeito saudável e de dois pacientes com criptococose.

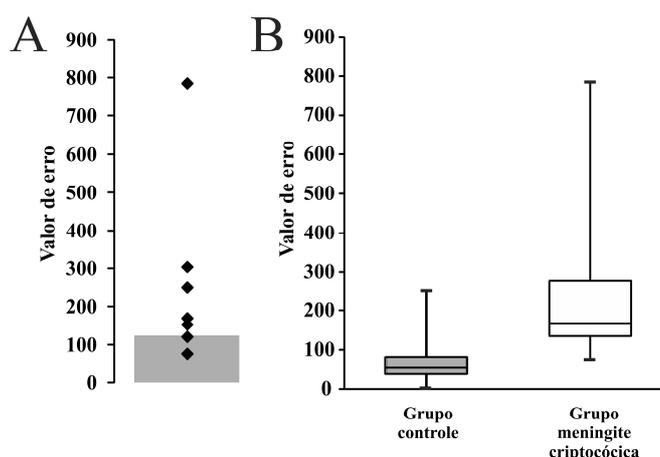


Figura 17. Valores de erro obtidos pelo método de ordenamento dos 100 matizes de Farnsworth Munsell (FM100). **A.** Resultado de cada um dos olhos de pacientes com meningite criptocócica que puderam ser avaliados por testes psicofísicos representados pelos pontos pretos, comparados ao parâmetro de normalidade (percentil de 95%) representado pela região cinza. **B.** Distribuição dos resultados de valores de erro obtidos para cada grupo. O quadrado representa com suas linhas superiores e inferiores o 1° e 3° quartis. As linhas que cortam os quadrados horizontalmente representam a mediana em cada grupo e as linhas verticais mostram os valores extremos encontrados em cada um dos grupos. Os gráficos mostram que os pacientes com meningite criptocócica apresentam pior capacidade de ordenar matizes quando comparados ao controle.

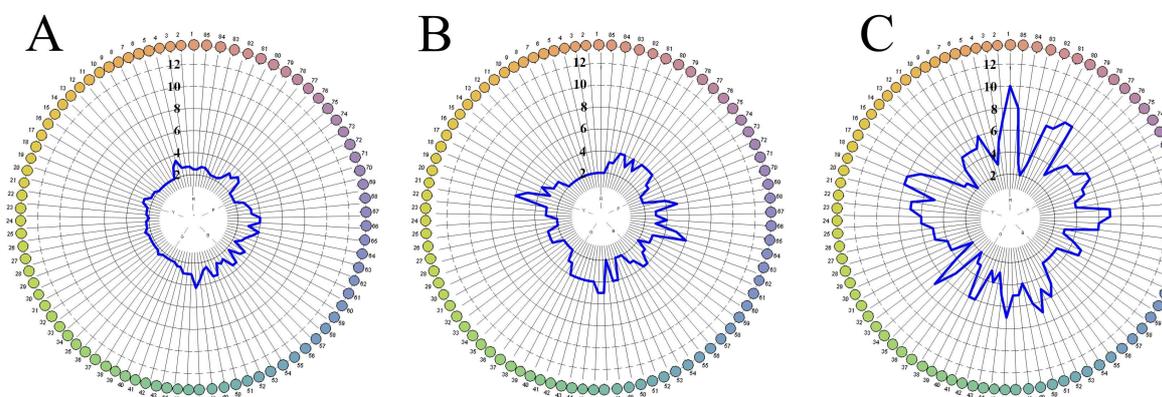


Figura 18. Erro observado no teste de ordenamento dos 100 matizes de Farnsworth Munsell (FM100). **A.** Exemplo de resultado de um sujeito controle. **B.** Exemplo de resultado com pequena alteração de um paciente com meningite criptocócica (dado de #3E). **C.** Exemplo de resultado alterado de um paciente com meningite criptocócica (dado de #1E). A linha azul representa os valores de erro de cada resultado dispostos em um gráfico esquematizando o espaço de cor de Munsell. A escala em torno do círculo maior representa o número das peças aplicadas e suas respectivas cores. Quanto maior for a dispersão radial do erro pior o resultado.

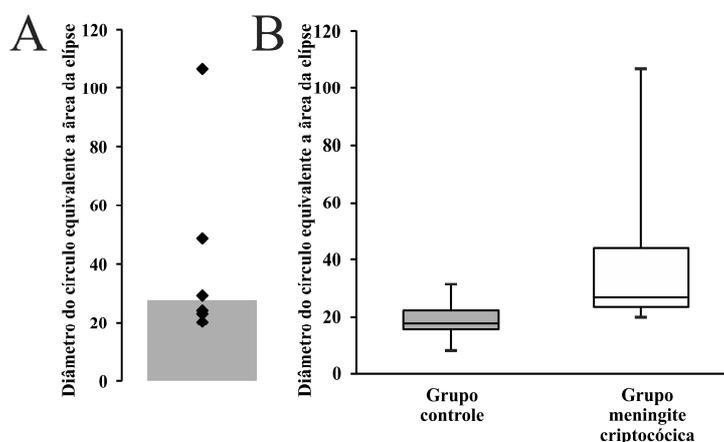


Figura 19. Diâmetro do círculo equivalente à área da elipse obtido pelo teste de discriminação de cores pelo método de Mollon-Reffin (MR). **A.** Resultado de cada um dos olhos dos pacientes com meningite criptocócica que puderam ser avaliados por testes psicofísicos representados pelos losangos pretos, comparados ao parâmetro de normalidade (percentil de 95%) representado pela região cinza. **B.** Distribuição dos resultados de área do diâmetro equivalente obtidos para cada grupo. Os quadrados representam com suas linhas superiores e inferiores o 1^o e 3^o quartis. As linhas que cortam os quadrados horizontalmente representam a mediana em cada grupo e as linhas verticais mostram os valores extremos encontrados em cada um dos grupos. Os gráficos mostram que os pacientes com meningite criptocócica apresentam pior capacidade de discriminar cor quando comparados ao controle.

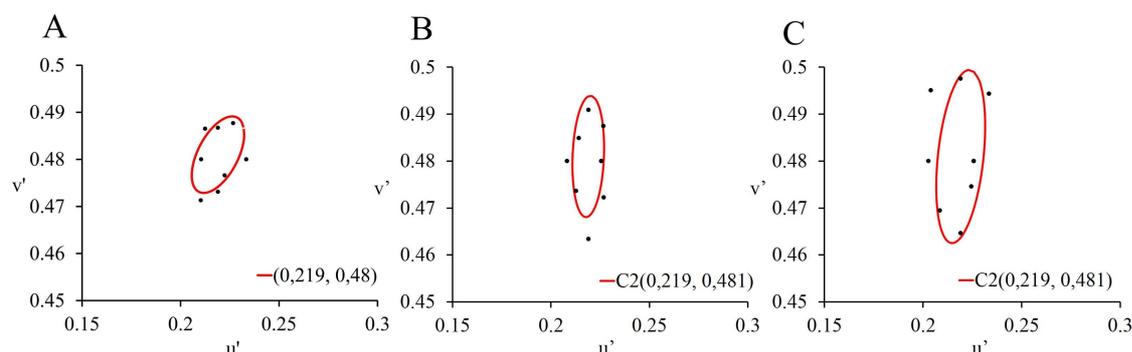


Figura 20. Elipses de discriminação de cores obtidas pelo método de Mollon-Reffin (MR). **A.** Exemplo de resultado de um sujeito controle. **B.** Exemplo de resultado de um paciente com meningite criptocócica dentro dos parâmetros de normalidade, porém com elipse maior que um sujeito controle padrão (dado de #2E). **C.** Exemplo de resultado alterado de um paciente com meningite criptocócica (dado de #1E). A elipse em vermelho representa os limiões de discriminação de cores localizados no diagrama da CIE 1976. Cada ponto do diagrama da CIE 1976 indica uma cor perceptível ao olho humano. A área dentro da elipse representa a região do espaço de cores que não pode ser discriminada por um sujeito. Quanto maior a elipse de discriminação de cores, pior o desempenho da visão do indivíduo testado.

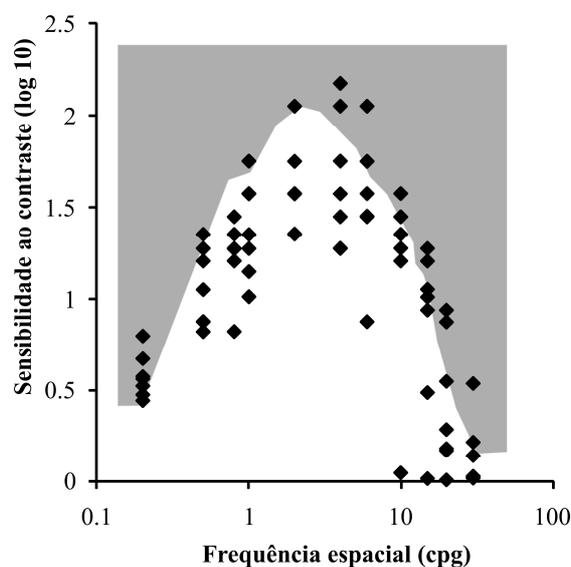


Figura 21. Curva de sensibilidade ao contraste espacial de luminância (SCEL). Resultado de cada um dos olhos dos pacientes com meningite criptocócica que puderam ser avaliados por testes psicofísicos representados pelos losangos pretos, comparados ao parâmetro de normalidade (percentil de 5%) é delimitado pela borda entre as regiões branca e cinza. Todos os olhos testados apresentaram sensibilidade ao contraste espacial menor que o grupo controle em pelo menos 4 das 11 frequências espaciais testadas.

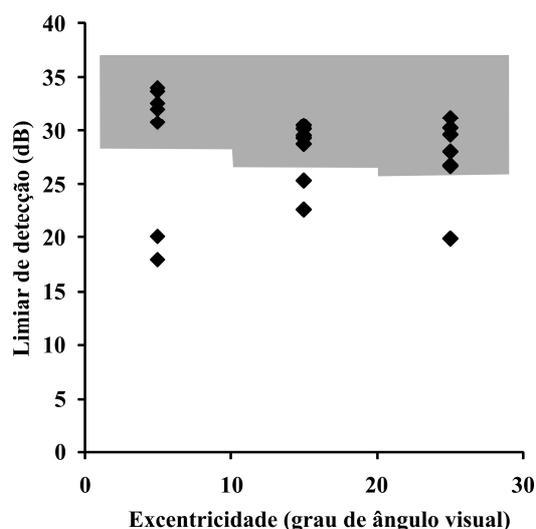


Figura 22. Limiar de detecção do sinal obtidos pela perimetria visual estática automatizada (PVEA). Resultado de cada um dos olhos dos pacientes com meningite criptocócica que puderam ser avaliados por testes psicofísicos representados pelos pontos pretos, comparados ao parâmetro de normalidade (percentil de 5%) é delimitado pela borda entre as regiões branca e cinza. Este resultado mostra que 2 dos 7 olhos estudados apresentam valores de limiar de detecção do sinal menores que grupo controle na região até 30° de ângulo visual.

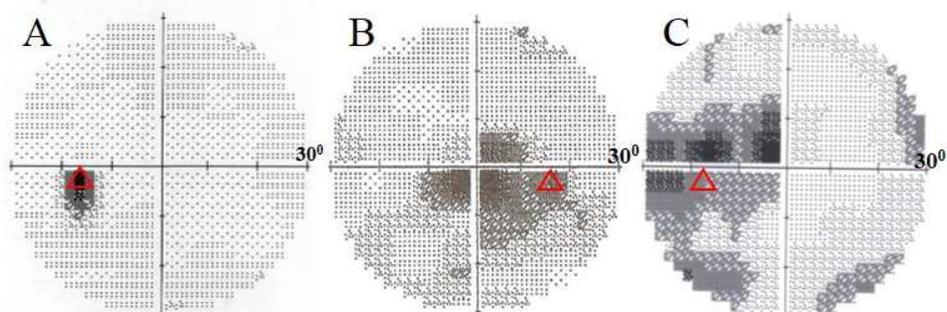


Figura 23. Gráfico em escala de cinza do limiar de detecção do sinal obtido através da perimetria visual estática automatizada (PVEA). **A.** Exemplo de resultado do olho esquerdo de um sujeito controle. **B.** Exemplo de resultado do olho direito de um paciente com meningite criptocócica (dado de #1E). O resultado mostra principalmente alteração da visão central. **C.** Exemplo de resultado do olho esquerdo de um paciente com meningite criptocócica (dado de #4E). O resultado mostra comprometimento da visão central e periférica principalmente no hemisfério temporal. Todos os gráficos representam campo visual até 30° . A região indicada pelo triângulo vermelho representa o ponto cego (artifício normal encontrado em cada resultado) que se localiza a cerca de 15° de ângulo visual. Na escala de cinza os pontos mais escuros no gráfico indicam região de pior sensibilidade à luz.

4.1.2.3 Resultados eletrofisiológicos

No protocolo de ffERG, os resultados dos olhos avaliados foram comparados ao intervalo de confiança do grupo controle. Na resposta de bastonete (ffERG E 0.01), 4 dos 12 olhos testados apresentaram alteração em pelo menos um dos parâmetro estudados sendo que um olho não teve resposta (Figura 24A e 25A). Para a resposta mista de cones e bastonetes (ffERG E 3.0) e resposta mista de cones e bastonetes complementar (ffERG E 10.0), 11 e 9 dos 12 olhos testados, respectivamente, apresentaram pelo menos um parâmetro alterado, sendo um e dois olhos sem resposta, respectivamente (Figura 24B, 24C, 25B e 25 C). Na avaliação de potenciais oscilatórios (ffERG 3.0 OPs escotópico), dos 12 olhos analisados, 8 apresentaram algum dos parâmetros estudados alterado, incluindo um olho sem resposta (Figuras 24D e 25D). Na resposta de cone (ffERG 3.0 fotópico) observou-se alteração em 10 dos 12 olhos estudados, sendo um olho sem resposta (Figura 24E e 25E). A análise da resposta para *flicker* de 30 Hz (ffERG Flicker 3.0) mostrou que 7 dos 12 olhos estudados apresentaram pelo menos um dos parâmetros estudados alterados, incluindo dois olhos sem resposta (Figura 24F e 25F).

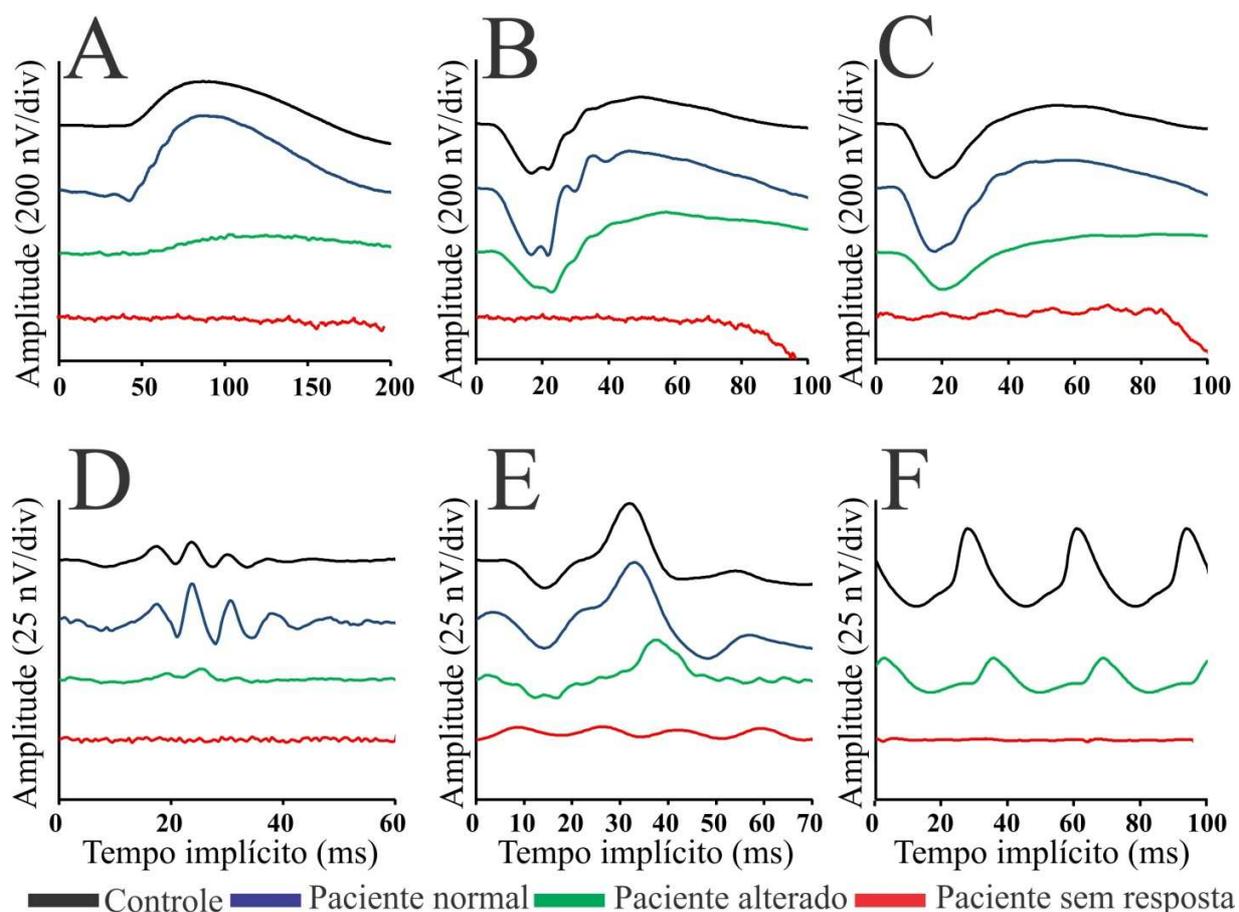


Figura 24. Eletrorretinograma de campo total (ffERG). **A.** Protocolo de avaliação da resposta de bastonete. **B.** Protocolo de avaliação da resposta mista de cone e bastonete. **C.** Protocolo de avaliação da resposta mista complementar de cone e bastonete. **D.** Protocolo de avaliação de potenciais oscilatórios. **E.** Protocolo de avaliação da resposta de cone. **F.** Protocolo de avaliação da resposta ao flicker de 30 Hz. Em todos os gráficos, a linha preta representa o registro médio do grupo controle, a linha azul representa o registro de um paciente com meningite criptocócica com resposta normal, a linha verde representa o registro de um paciente com meningite criptocócica com resposta alterada e a linha vermelha representa o registro de um paciente com meningite criptocócica sem resposta. Sendo que em “F” a ausência de linha azul significa que não houve registro com resposta normal para este parâmetro de teste.

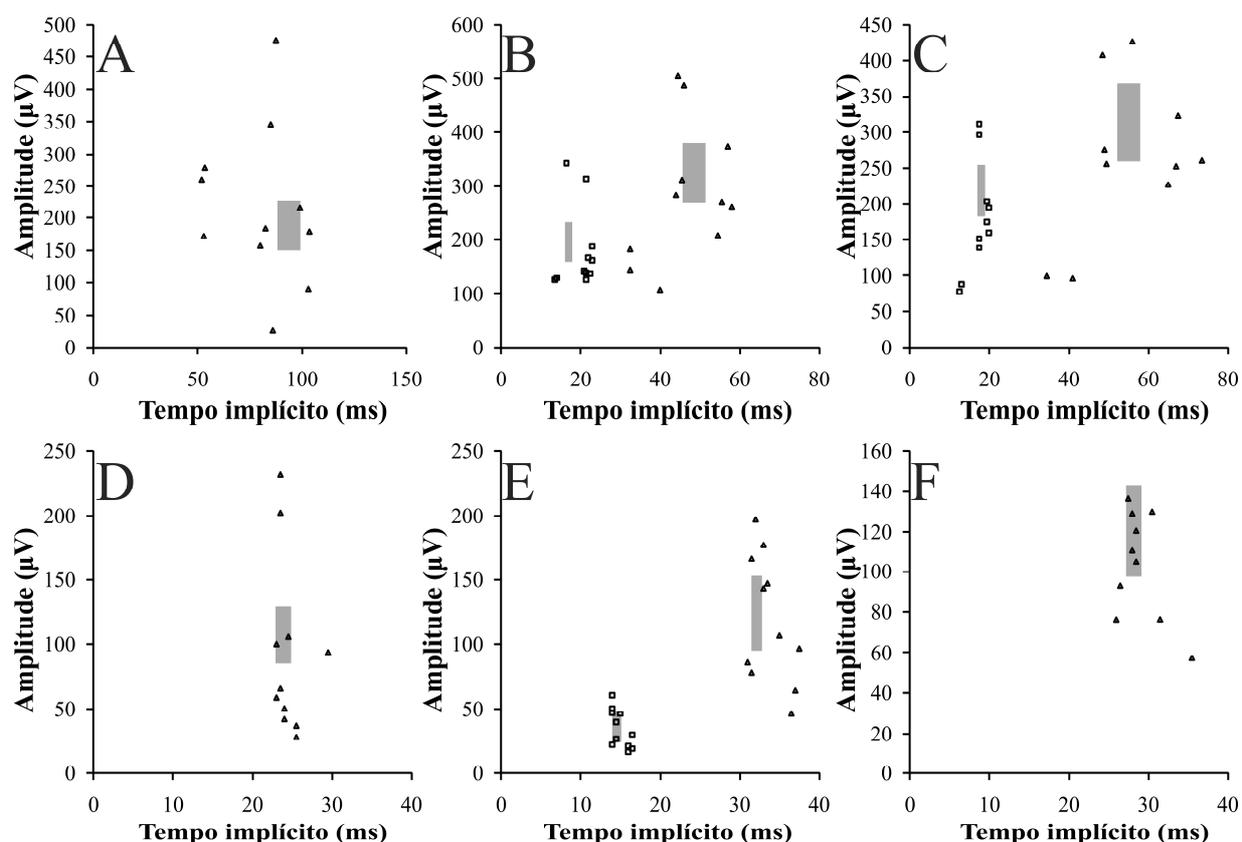


Figura 25. Avaliação da amplitude e tempo implícito dos componentes do eletroretinograma de campo total (ffERG). **A.** Protocolo de avaliação da resposta de bastonete. **B.** Protocolo de avaliação da resposta mista de cone e bastonete. **C.** Protocolo de avaliação da resposta mista complementar de cone e bastonete. **D.** Protocolo de avaliação de potenciais oscilatórios. **E.** Protocolo de avaliação da resposta de cone. **F.** Protocolo de avaliação da resposta ao flicker de 30 Hz. Em todos os gráficos, os triângulos representam os resultados de amplitude e tempo implícito para onda “b” dos olhos de pacientes com meningite criptocócica, os quadrados representam as respostas de amplitude e tempo implícito para a onda “a” dos olhos de pacientes com meningite criptocócica. As regiões cinza representam a região do gráfico onde os resultados são considerados normais. Qualquer ponto abaixo e a frente da região cinza é considerado alterado.

No protocolo do mfERG, observou-se que todos os 10 olhos estudados apresentaram pelo menos uma alteração em pelo menos um dos parâmetros estudados. Sendo que os piores resultados (incluindo ausências de resposta) foram observados nos anéis mais centrais e à medida que a análise seguia para periferia o número de alterações diminuía (Figuras 26 e 27).

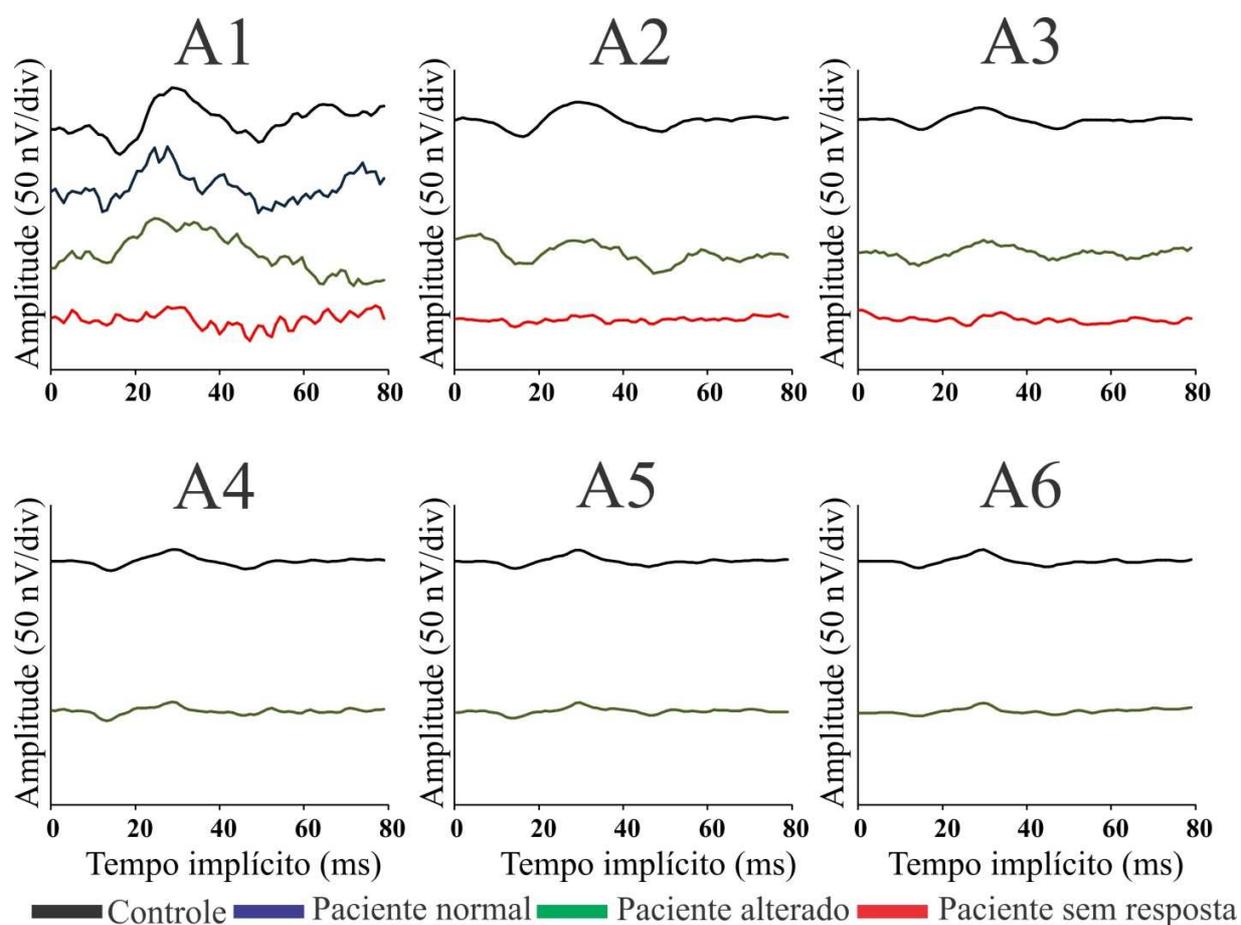


Figura 26. Eletrorretinograma multifocal (mfERG). A1. Anel 1 (região mais central da retina). A2. Anel 2. A3. Anel 3. A4. Anel 4. A5. Anel 5. A6. Anel 6 (região mais periférica da retina). Em todos os gráficos, a linha preta representa o registro médio do grupo controle, a linha azul representa o registro de um paciente com meningite criptocócica com resposta normal, a linha verde representa o registro de um paciente com meningite criptocócica com resposta alterada e a linha vermelha representa o registro de um paciente com meningite criptocócica sem resposta. Sendo que de “A2” até “A6” a ausência de linha azul significa que não houve registro com resposta normal e de “A4” até “A6” a ausência de linha vermelha significa que não existe registro completamente sem resposta.

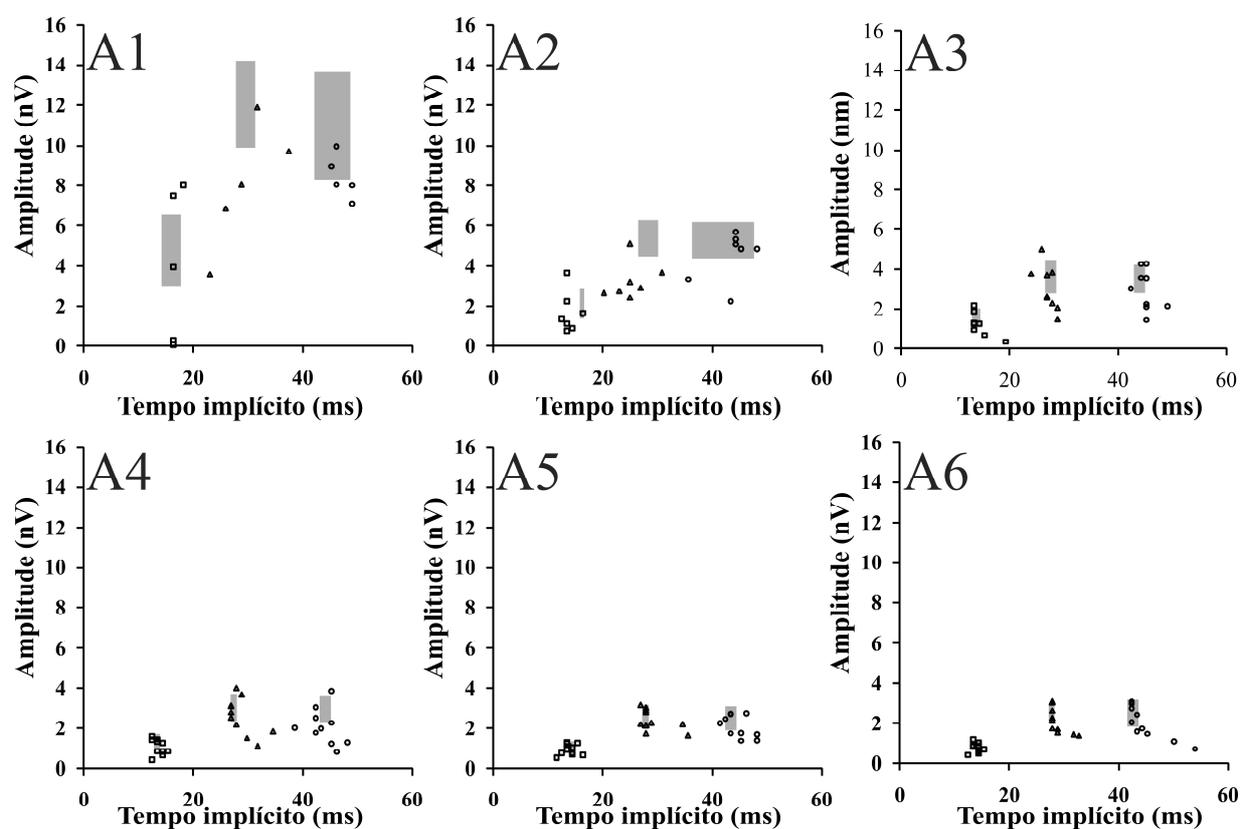


Figura 27. Avaliação da amplitude e tempo implícito dos componentes do eletrorretinograma multifocal (mfERG). A1. Anel 1 (região mais central da retina). A2. Anel 2. A3. Anel 3. A4. Anel 4. A5. Anel 5. A6. Anel 6 (região mais periférica da retina). Em todos os gráficos, os quadrados representam as respostas de amplitude e tempo implícito para o componente N1 dos olhos de pacientes com meningite criptocócica, os triângulos representam as respostas de amplitude e tempo implícito para o componente P1 dos olhos de pacientes com meningite criptocócica e os círculos representam os resultados de amplitude e tempo implícito para o componente N2 dos olhos de pacientes com meningite criptocócica. As regiões cinza representam a região do gráfico onde os resultados são considerados normais. Qualquer ponto abaixo e a frente da região cinza é considerado alterado.

O PERG e o PVECP 60 minutos de arco mostraram que todos os 14 olhos estudados apresentaram alteração em pelo menos um dos parâmetros estudados, sendo que 9 olhos não tiveram resposta (Figuras 28, 29, 30B e 31B). O PVEP 15 minutos de arco mostrou que 13 dos 14 olhos estudados apresentaram algum tipo de alteração, entre elas, 9 ausências de resposta (Figuras 30A e 31A).

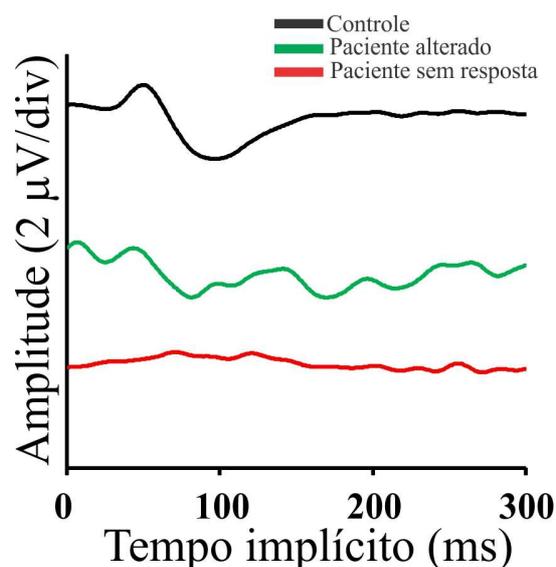


Figura 28. Registro obtido no eletrorretinograma de padrões (PERG) com reversão de fase. A linha preta representa o registro médio do grupo controle, a linha verde representa o registro de um paciente com meningite criptocócica com resposta alterada e a linha vermelha representa o registro de um paciente com meningite criptocócica sem resposta. Não houve registro com resposta normal para este protocolo.

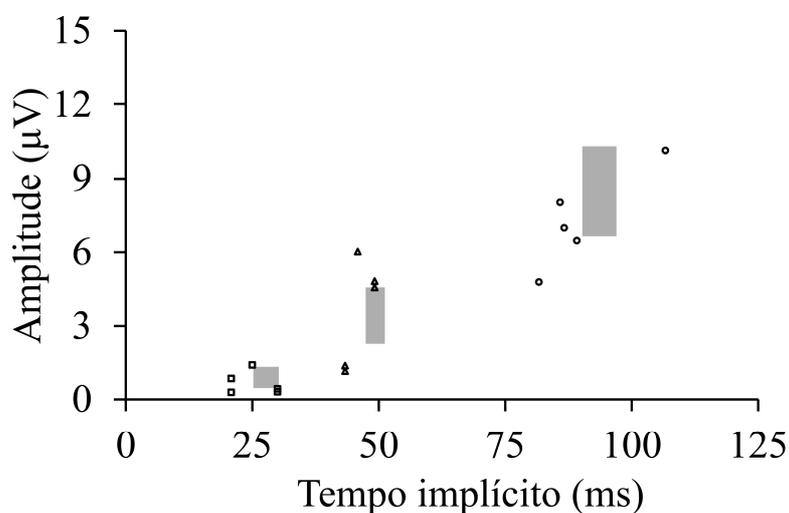


Figura 29. Avaliação da amplitude e tempo implícito dos componentes do eletrorretinograma de padrões (PERG) com reversão de fase. Os quadrados representam as respostas de amplitude e tempo implícito para o componente N35 dos olhos de pacientes com meningite criptocócica, os triângulos representam as respostas de amplitude e tempo implícito para o componente P50 dos olhos de pacientes com meningite criptocócica e os círculos representam os resultados de amplitude e tempo implícito para o componente N95 dos olhos de pacientes com meningite criptocócica. As regiões cinza representam a região do gráfico onde os resultados são considerados normais. Qualquer ponto abaixo e a frente da região cinza é considerado alterado.

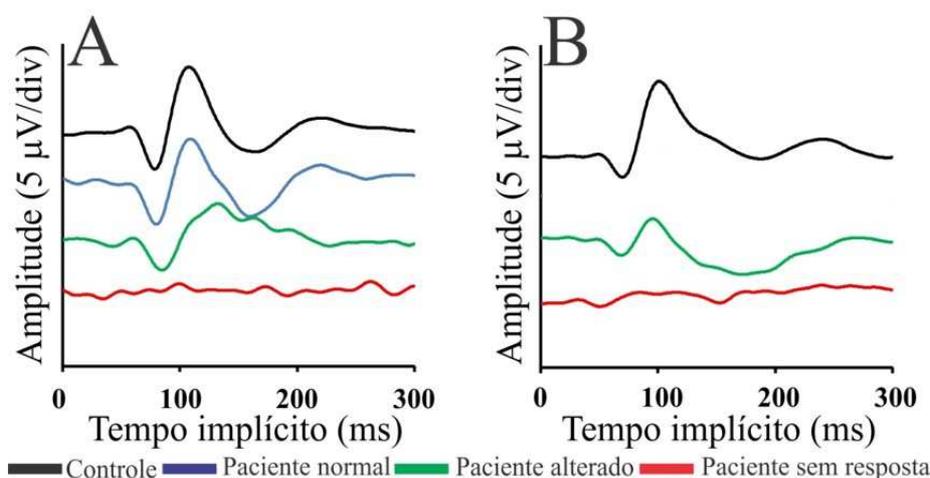


Figura 30. Potencial cortical provocado visual de padrões (PVECP) com reversão de fase. **A.** PVECP protocolo 15 minutos de arco. **B.** PVECP protocolo de 60 minutos de arco. A linha preta representa o registro médio do grupo controle, a linha azul representa o registro de um paciente com meningite criptocócica com resposta normal, a linha verde representa o registro de um paciente com meningite criptocócica com resposta alterada e a linha vermelha representa o registro de um paciente com meningite criptocócica sem resposta. Sendo que em “B” a ausência de linha azul significa que não houve registro com resposta normal.

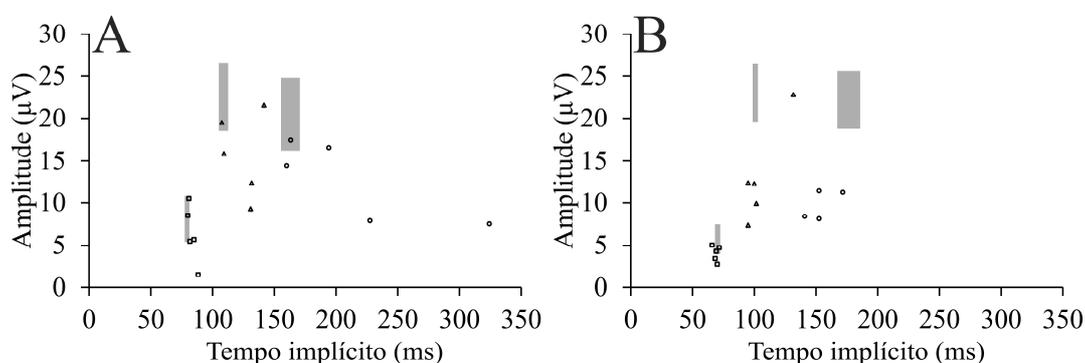


Figura 31. Avaliação da amplitude e tempo implícito dos componentes do potencial cortical provocado visual de padrões (PVECP) com reversão de fase. **A.** PVECP protocolo 15 minutos de arco. **B.** PVECP protocolo de 60 minutos de arco. Os quadrados representam as respostas de amplitude e tempo implícito para o componente N75 dos olhos de pacientes com meningite criptocócica, os triângulos representam as respostas de amplitude e tempo implícito para o componente P100 dos olhos de pacientes com meningite criptocócica e os círculos representam os resultados de amplitude e tempo implícito para o componente N135 dos olhos de pacientes com meningite criptocócica. As regiões cinza representam a região do gráfico onde os resultados são considerados normais. Qualquer ponto abaixo e a frente da região cinza é considerado alterado.

4.1.3 Comparação entre resultados

A acuidade visual foi comparada e correlacionada a todos os testes analisados nos sujeitos desta amostra: dados laboratoriais, avaliação oftalmológica, avaliação psicofísica e avaliação eletrofisiológica. Para esta comparação de dados, todos os testes eletrofisiológicos foram avaliados quanto à proporção de parâmetros alterados como indicado na metodologia (Tabela 4).

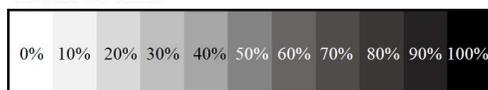
Os dados sobre diagnóstico e avaliação visual dos sujeitos com meningite criptocócica permitiram dividir os pacientes em dois subgrupos de diferentes acuidades visuais: subgrupo com baixa acuidade visual (BAV), composto de 8 olhos, e subgrupo com acuidade visual normal (AVN), composto de 6 olhos, conforme diferença estatística ($p = 0,0003$). Esses dois subgrupos diferiram entre si quanto à forma do *Criptococcus* ($p = 0,015$), à glicorraquia ($p = 0,001$), à presença de complicações neurológicas atestadas em exame de imagem ($p = 0,015$), ao tempo de sintomas até a internação ($p = 0,001$), ao tempo de internação ($p = 0,0194$), ao ffERG E 0.01 ($p = 0,0303$), ao ffERG Flicker 3.0 ($p = 0,0303$) e ao ffERG OPs ($p = 0,0303$) (Figura 32).

Tabela 4. Proporção* de parâmetros alterados em cada teste psicofísico e eletrofisiológico aplicado nos pacientes com meningite criptocócica.

Paciente	Nervo Óptico	AV	FM 100	MR	SCEL	PVEA	ERG de campo total						ERG multifocal						PERG 60	PVCEP 15	PVECP 60
							Adaptação ao escuro			Adaptação ao claro			A1	A2	A3	A4	A5	A6			
							0.01	3	10	3	Flicker	Pot. Osc.									
#1D	Alterado	20/30	100%	100%	91%	67%	0%	SR	0%	25%	0%	0%	SR	17%	17%	17%	0%	0%	SR	SR	SR
#1E	Alterado	20/30	100%	100%	73%	0%	0%	25%	0%	25%	0%	0%	67%	33%	17%	17%	17%	17%	33%	33%	33%
#2D	Normal	20/20	0%	0%	45%	0%	0%	50%	50%	25%	0%	50%	***	***	***	***	***	***	17%	0%	33%
#2E	Normal	20/20	0%	0%	36%	0%	0%	50%	50%	0%	0%	50%	***	***	***	***	***	***	17%	33%	50%
#3D	Normal	20/20	100%	0%	64%	0%	0%	50%	0%	25%	50%	0%	33%	33%	67%	17%	17%	0%	33%	100%	33%
#3E	Normal	20/20	100%	0%	81%	0%	0%	50%	25%	50%	50%	0%	50%	17%	50%	33%	17%	50%	SR	100%	67%
#4D	Alterado	SPL	***	***	***	***	SR	SR	SR	SR	SR	100%	***	***	***	***	***	***	SR	SR	SR
#4E	Normal	20/400	100%	100%	81%	100%	0%	75%	SR	0%	SR	50%	***	***	***	***	***	***	SR	SR	SR
#5D	Alterado	SPL	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	33%	33%	17%	0%	0%	0%	SR	SR	SR
#5E	Alterado	PL	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	SR	50%	0%	17%	17%	17%	SR	SR	SR
#6D	Alterado	SPL	***	***	***	***	50%	100%	100%	50%	50%	100%	SR	SR	SR	83%	100%	100%	SR	SR	SR
#6E	Alterado	SPL	***	***	***	***	100%	75%	75%	100%	50%	50%	SR	SR	83%	100%	83%	100%	SR	SR	SR
#7D	Normal	SPL	***	***	***	***	50%	50%	100%	75%	50%	50%	SR	SR	83%	100%	83%	100%	33%	SR	SR
#7E	Normal	SPL	***	***	***	***	0%	50%	50%	100%	50%	50%	33%	50%	50%	50%	67%	100%	SR	SR	SR

#D = Olho direito. #E = Olho esquerdo. Nervo óptico = Avaliação do nervo óptico proveniente do teste de fundoscopia e biomicroscopia. AV = Acuidade visual. FM100 = Teste de ordenamento dos 100 matizes de Farnsworth – Munsell. MR = Teste de determinação do limiar de discriminação de cores pelo método Mollon-Reffin. Teste de determinação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância. PVEA = Perimetria visual estática automatizada. ERG = Eletroretinograma. PERG = Eletroretinograma de padrões. PVECP = Potencial cortical provocado visual de padrões. SR = Registro sem resposta. Pot. Osc. = Potenciais oscilatórios. *** Procedimento não realizado. * = O cálculo das proporções dos parâmetros alterados é feito considerando número de parâmetros alterados e o total de parâmetros estudados (% = Número de alterações / Total de parâmetros estudados).

Escala de cinza



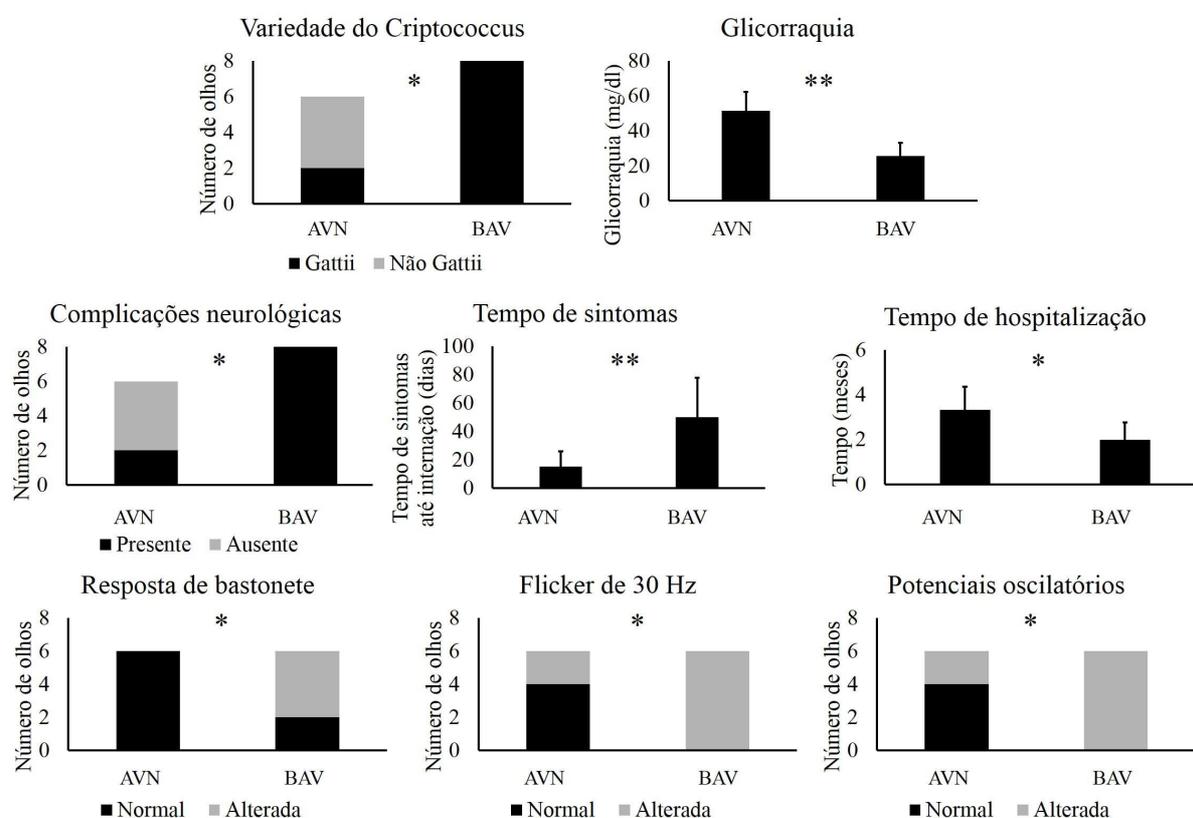


Figura 32. Diferença significativa para comparação de resultados de testes entre o subgrupo com baixa acuidade visual (BAV) e subgrupo com acuidade visual normal (AVN). * Diferença estatística com significância 0,05. ** Diferença estatística com significância 0,01. Esses dois subgrupos diferiram entre si quanto à forma do *Criptococcus* ($p = 0,015$), à glicorraquia ($p = 0,001$), à presença de complicações neurológicas atestadas em exame de imagem ($p = 0,015$), ao tempo de sintomas até a internação ($p = 0,001$), ao tempo de internação ($p = 0,0194$), ao ffERG E 0.01 ($p = 0,0303$), ao ffERG Flicker 3.0 ($p = 0,0303$) e ao ffERG OPs ($p = 0,0303$).

É importante ressaltar que não houve diferença estatística entre os subgrupos para a idade (Figura 33). Uma comparação complementar para avaliação visual dos subgrupos BAV e AVN também foi realizada considerando a gravidade dos resultados visuais encontrados. Nesse caso, todos os resultados avaliados foram categorizados em: presença de mais de 50% dos parâmetros estudados alterados e alteração em menos de 50% dos parâmetros estudados. Foi observada uma grande quantidade de pacientes com alterações graves (mais de 50% de parâmetros alterados) em

cada subgrupo. Os subgrupos diferiram entre si quanto à gravidade de alteração para testes eletrofisiológicos das seguintes estimulações: ffERG E 0.01 ($p = 0,0303$), ffERG E 3.0 ($p = 0,0011$), ffERG E 10.0 ($p = 0,0011$), ffERG P 3.0 ($p = 0,04$), ffERG Flicker 3.0 ($p = 0,0303$) e ffERG OPs ($p = 0,0303$), sendo o subgrupo de baixa acuidade visual o que apresentou os resultados mais graves. Os resultados que mais diferenciaram os dois subgrupos foram: ffERG E 3.0 e ffERG E 10.0 conforme pode ser observado pelo valor de p .

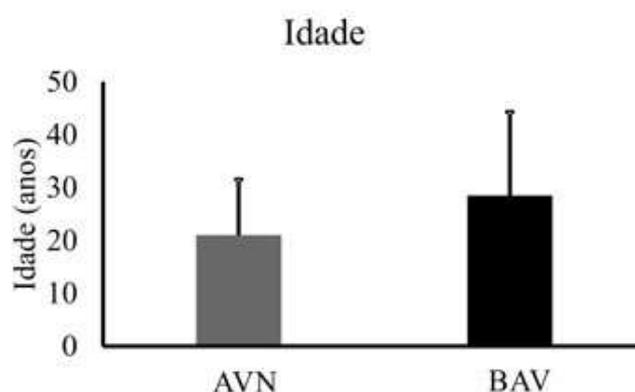


Figura 33. Comparação de resultados de testes entre o subgrupo com baixa acuidade visual (BAV) e subgrupo com acuidade visual normal (AVN). Não houve diferença estatística entre os subgrupos para a idade.

4.2 RESULTADOS DO ESTUDO TRANSVERSAL ANALÍTICO

4.2.1 Estudo sócio-etário

A análise de dados de prontuários de pacientes com meningite criptocócica sem alteração visual (SAV) e de dados de pacientes com meningite criptocócica com alteração visual (CAV) mostraram que em ambos os grupos os pacientes não apresentaram diferença na média de idade. As alterações visuais incidem semelhantemente entre homens e mulheres e também não existe diferença de prevalência de alteração visual entre pacientes que moram em zona urbana e pacientes que moram em zona rural (Figura 34).

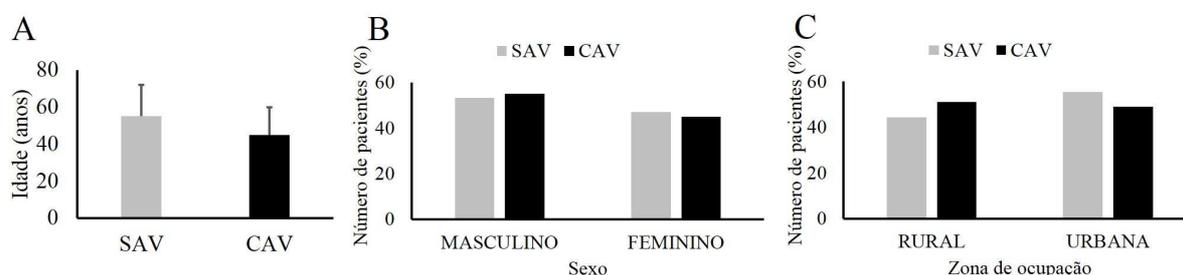


Figura 34. Dados sócio-etários. **A.** Média e desvio padrão da idade dos pacientes em cada grupo. **B.** Sexo dos pacientes em cada grupo. **C.** Zona de ocupação dos pacientes em cada grupo. Sendo SAV sigla para o grupo de pacientes com meningite criptocócica sem alteração visual e CAV sigla para o grupo de pacientes com meningite criptocócica com alteração visual. Essa análise se refere a um n de 113 casos.

4.2.2 Estudo sobre condição de internação

Pacientes com meningite criptocócica com alteração visual apresentaram maior tempo de sintomas até a internação ($p = 0,0112$) e maior tempo de internação ($p = 0,0001$). Houve correlação entre o tempo de sintomas até internação e o tempo de internação ($p = 0,0042$; $r = 0,273$) (Figura 35). O número de internações foi, em média, semelhante para os dois grupos, por volta de uma internação por paciente, havendo casos de até quatro internações. Uma proporção maior de pacientes com impressão diagnóstica de meningite criptocócica já na admissão hospitalar ocorreu no grupo de pacientes com meningite criptocócica com alteração visual quando comparados a pacientes sem alteração visual ($p = 0,0095$). No estudo dos sinais e sintomas apresentados na admissão hospitalar, observou-se que pacientes com alteração visual apresentaram maior número de sintomas no momento da admissão ($p = 0,0253$), dentre estes, a prevalência de vômito ($p = 0,0169$) foi maior quando comparados a pacientes sem alteração visual (Figura 36).

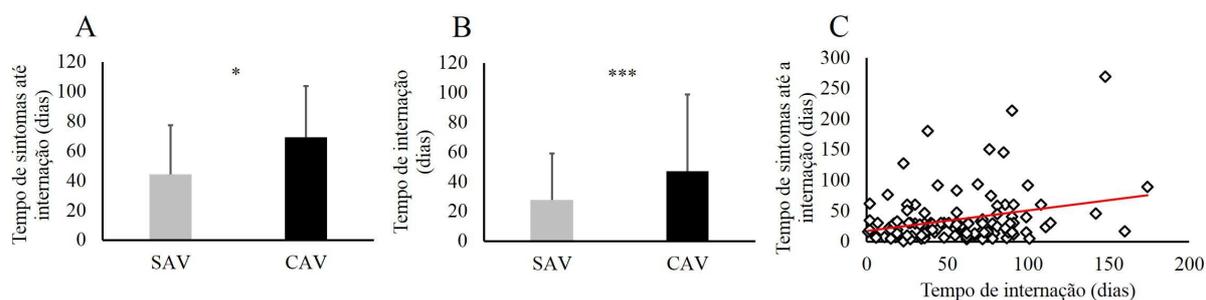


Figura 35. Tempo de doença na condição de internação hospitalar. **A.** Média e desvio padrão do tempo decorrido desde o início dos sintomas da doença até o momento da internação nos dois grupos estudados. **B.** Média e desvio padrão do tempo de internação nos dois grupos estudados. **C.** Correlação observada entre o tempo decorrido desde o início dos sintomas da doença até o momento da internação e tempo de internação. Utilizou-se a sigla SAV para indicar o grupo com meningite criptocócica sem alteração visual e a sigla CAV para indicar o grupo com meningite criptocócica com alteração visual. O asterisco representa diferença estatística sendo * valores de p menores que 0,05; ** valores de p menores que 0,01 e *** valores de p menores que 0,001. Essa análise se refere a um n de 113 casos.

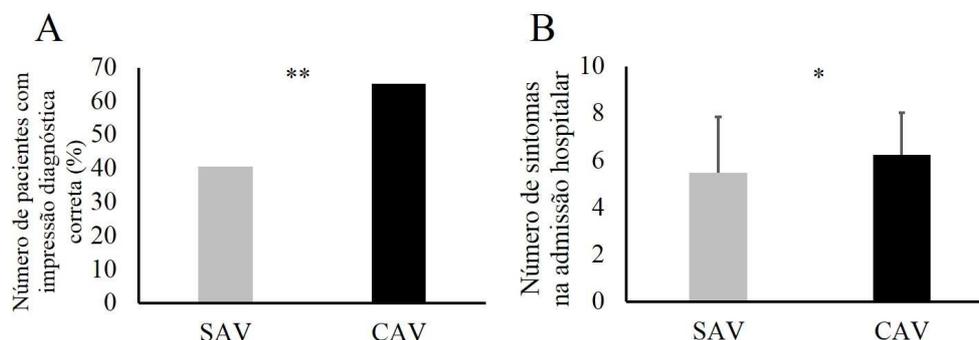


Figura 36. Característica da doença na internação hospitalar. **A.** Número percentual de pacientes em cada grupo estudado que já no momento da internação hospitalar apresentaram a doença meningite criptocócica como impressão diagnóstica. **B.** Média e desvio padrão do número de sintomas apresentados pelos dois grupos estudados no momento da internação hospitalar. Utilizou-se a sigla SAV para indicar o grupo com meningite criptocócica sem alteração visual e a sigla CAV para indicar o grupo com meningite criptocócica com alteração visual. O asterisco representa diferença estatística sendo * valores de p menores que 0,05; ** valores de p menores que 0,01 e *** valores de p menores que 0,001. Essa análise se refere a um n de 113 casos.

4.2.3 Estudo da identificação do agente infeccioso

Uma proporção menor de pacientes com alteração visual identificou agente etiológico nos primeiros exames quando comparado a pacientes sem alteração visual ($p = 0,0444$). A ocorrência de *C. neoformans* e *C. gattii* foi semelhante para os dois grupos (Figura 37).

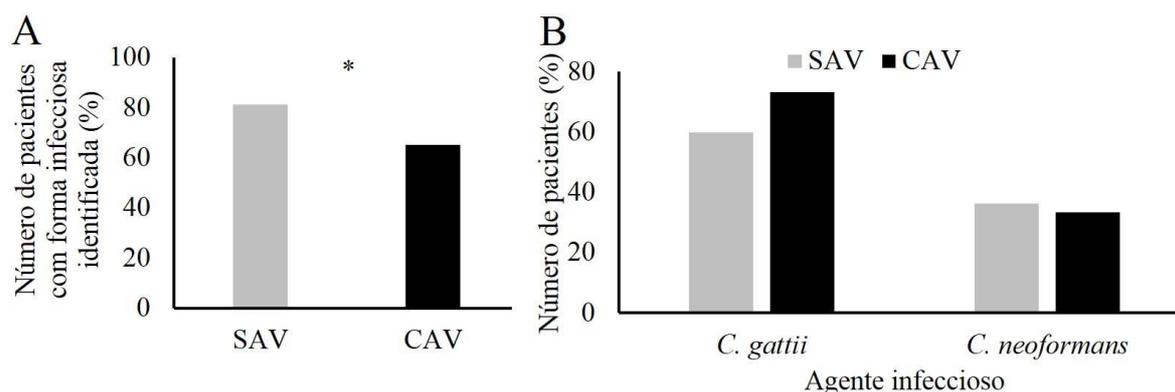


Figura 37. Identificação do agente infeccioso. **A.** Número percentual de pacientes em cada grupo estudado que apresentaram identificação do agente infeccioso na primeira análise realizada. **B.** Número percentual de pacientes com as formas *C. gattii* e *C. neoformans* em cada grupo estudado. Utilizou-se a sigla SAV para indicar o grupo com meningite criptocócica sem alteração visual e a sigla CAV para indicar o grupo com meningite criptocócica com alteração visual. O asterisco representa diferença estatística sendo * valores de p menores que 0,05; ** valores de p menores que 0,01 e *** valores de p menores que 0,001. Essa análise se refere a um n de 113 casos.

4.2.4 Estudo do LCR na admissão hospitalar

Os pacientes com alteração visual apresentaram celularidade ($p = 0,0011$), contagem de células polimorfonucleares ($p = 0,0002$), proteinorraquia ($p = 0,0141$) e titulação ($p = 0,0171$) menores que pacientes sem alteração visual. Os pacientes com alteração visual apresentaram contagem de células mononucleares ($p = 0,0002$) e glicorraquia ($p = 0,0064$) maiores que pacientes sem alteração visual. O aspecto do LCR e resultado de cultura foi semelhante entre os dois grupos (Figura 38).

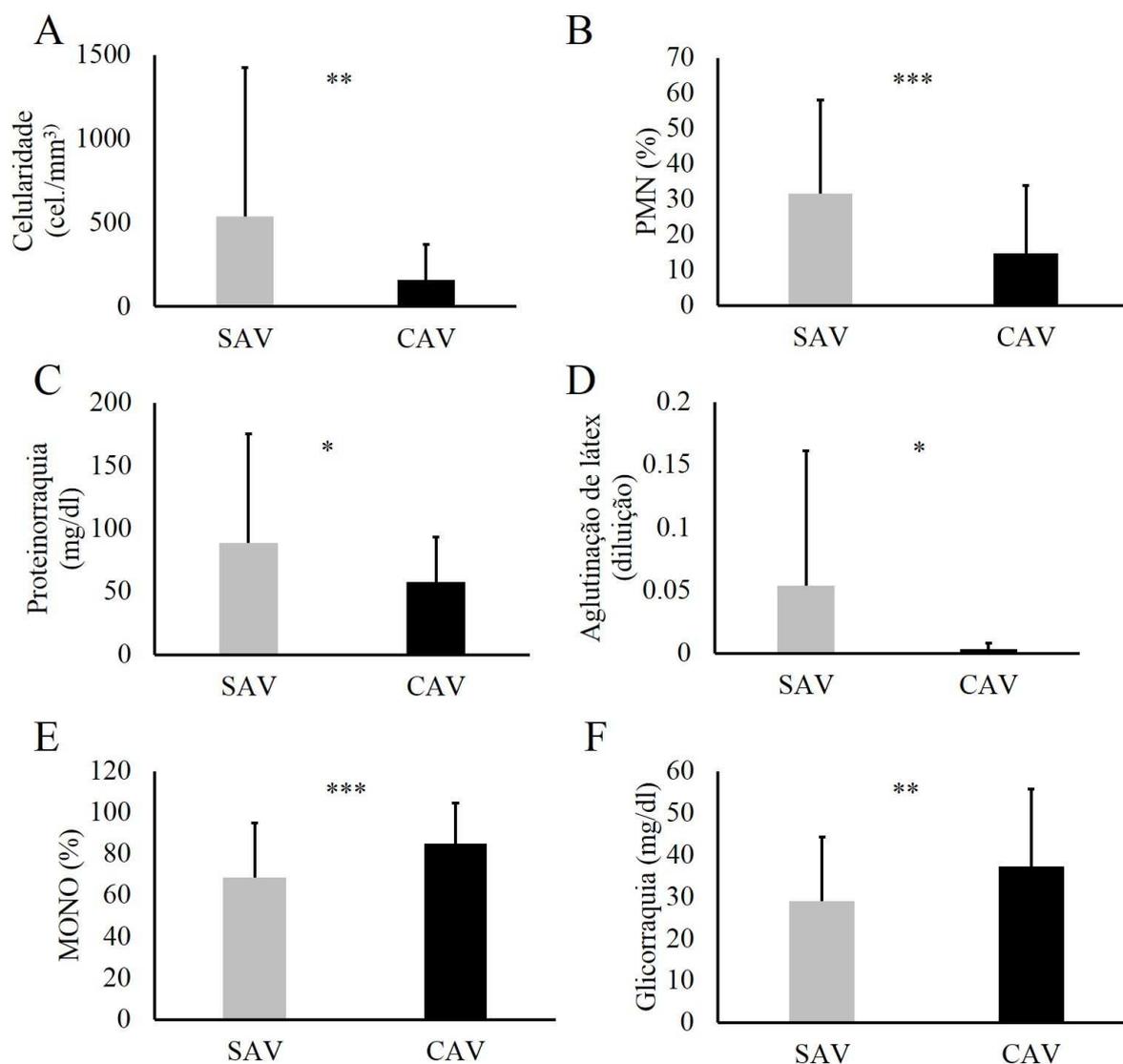


Figura 38. Estudo do LCR na admissão hospitalar. **A.** Média e desvio padrão dos valores de celularidade para cada grupo estudado. **B.** Média e desvio padrão do número de células polimorfonucleares (PMN) de cada grupo estudado. **C.** Média e desvio padrão dos valores de proteinorraquia para cada grupo estudado. **D.** Média e desvio padrão dos valores de aglutinação de látex para cada grupo estudado. **E.** Média e desvio padrão do número de células mononucleares (MONO) para cada grupo estudado. **F.** Média e desvio padrão dos valores de glicorraquia para cada grupo estudado. Utilizou-se a sigla SAV para indicar o grupo com meningite criptocócica sem alteração visual e a sigla CAV para indicar o grupo com meningite criptocócica com alteração visual. O asterisco representa diferença estatística sendo * valores de p menores que 0,05; ** valores de p menores que 0,01 e ***valores de p menores que 0,001. Essa análise se refere a um n de 113 casos.

4.2.5 Estudo dos achados radiológicos

No estudo de achados radiológicos de tórax e crânio houve diferença estatística para achados radiológicos no pulmão, pacientes com alteração visual apresentaram maior proporção de achados pulmonares quando comparados a pacientes sem alteração visual ($p = 0,0219$) (Figura 39).

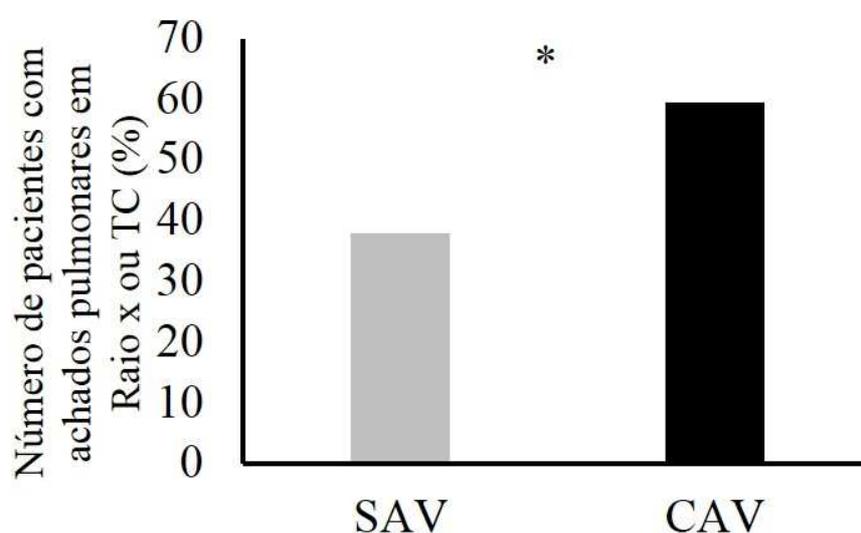


Figura 39. Achados pulmonares. Número percentual de pacientes com achados pulmonares em Raio X ou Tomografia Computadorizada (TC). Utilizou-se a sigla SAV para indicar o grupo com meningite criptocócica sem alteração visual e a sigla CAV para indicar o grupo com meningite criptocócica com alteração visual. O asterisco representa diferença estatística sendo * valores de p menores que 0,05; ** valores de p menores que 0,01 e *** valores de p menores que 0,001. Essa análise se refere a um n de 113 casos.

4.2.6 Estudo sobre a consolidação do tratamento

O tempo de doença desde o início dos sintomas até a consolidação ($p = 0,0022$) e o tempo desde início de indução até consolidação ($p = 0,0061$) foram maiores para pacientes com alteração visual (Figura 40). Nos dois grupos a droga de indução em geral foi a anfotericina B

convencional e a droga de consolidação foi o fluconazol. O grupo com alteração visual apresentou menos casos de suspensão precoce ($p = 0,0128$). Entre os motivos de suspensão precoce não houve diferença na proporção de casos de melhora, alta irregular e falha de tratamento entre pacientes com alteração visual e pacientes sem alteração visual, no entanto houve menor proporção de suspensão precoce devido óbito para pacientes com alteração visual ($p = 0,0247$) (Figura 41).

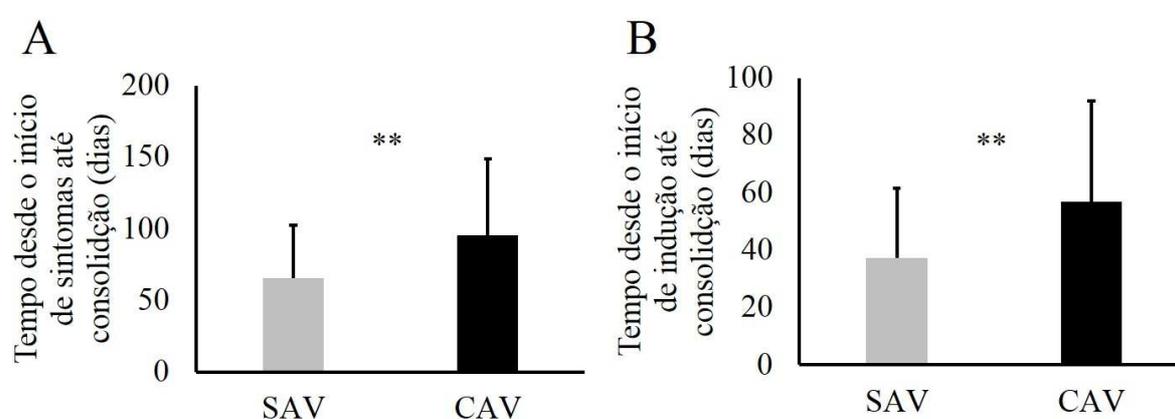


Figura 40. Estudo de tempo de doença na consolidação do tratamento. **A.** Média e desvio do tempo de doença desde o início dos sintomas até consolidação do tratamento. **B.** Média e desvio do tempo de tratamento desde o início da indução até a consolidação. Utilizou-se a sigla SAV para indicar o grupo com meningite criptocócica sem alteração visual e a sigla CAV para indicar o grupo com meningite criptocócica com alteração visual. O asterisco representa diferença estatística sendo * valores de p menores que 0,05; ** valores de p menores que 0,01 e *** valores de p menores que 0,001. Essa análise se refere a um n de 113 casos.

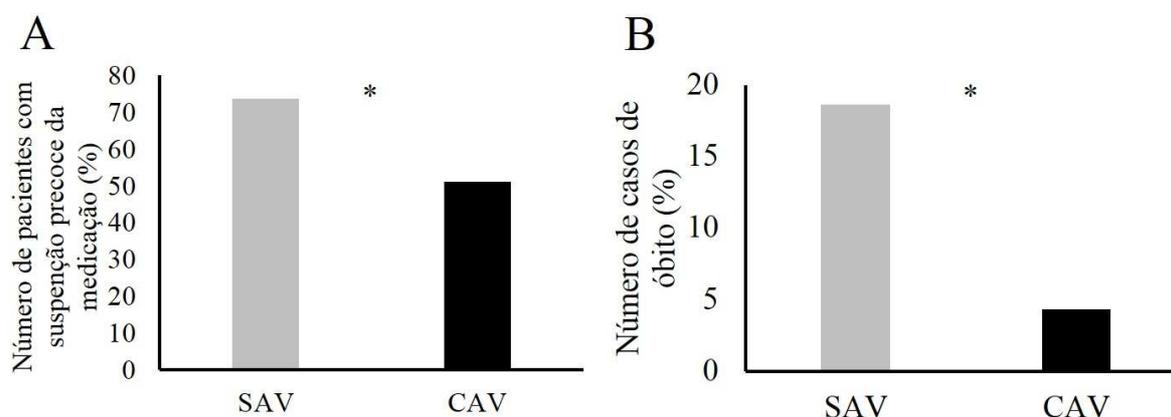


Figura 41. Casos de suspensão precoce. **A.** Número percentual de pacientes que tiveram suspensão precoce da medicação. **B.** Número percentual de pacientes que tiveram suspensão precoce da medicação devido óbito. Utilizou-se a sigla SAV para indicar o grupo com meningite criptocócica sem alteração visual e a sigla CAV para indicar o grupo com meningite criptocócica com alteração visual. O asterisco representa diferença estatística sendo * valores de p menores que 0,05; ** valores de p menores que 0,01 e *** valores de p menores que 0,001. Essa análise se refere a um n de 113 casos.

4.2.7 Estudo das sequelas observadas e desfecho clínico

O grupo de pacientes com alteração visual apresentou maior prevalência de sequelas além de sequela visual ($p = 0,0367$) quando comparado ao grupo sem alteração visual. Pacientes com alteração visual tem maior prevalência de sequelas envolvendo nervos cranianos ($p = 0,0315$) (Figura 42). A prevalência de sequelas como diminuição da capacidade mental, hidrocefalia, alteração de marcha e outras foi semelhante nos dois grupos. O grupo com alteração visual teve maior proporção de pacientes com melhora clínica no momento da alta hospitalar quando comparado ao grupo sem alteração visual ($p = 0,003$). O grupo com alteração visual teve menor incidência de óbitos ($p = 0,0126$) (Figura 43). O desfecho ambulatorial foi semelhante aos dois grupos de pacientes apresentando semelhante prevalência de alta por cura e semelhante número de novas internações tendo como principal causa a recidiva da doença.

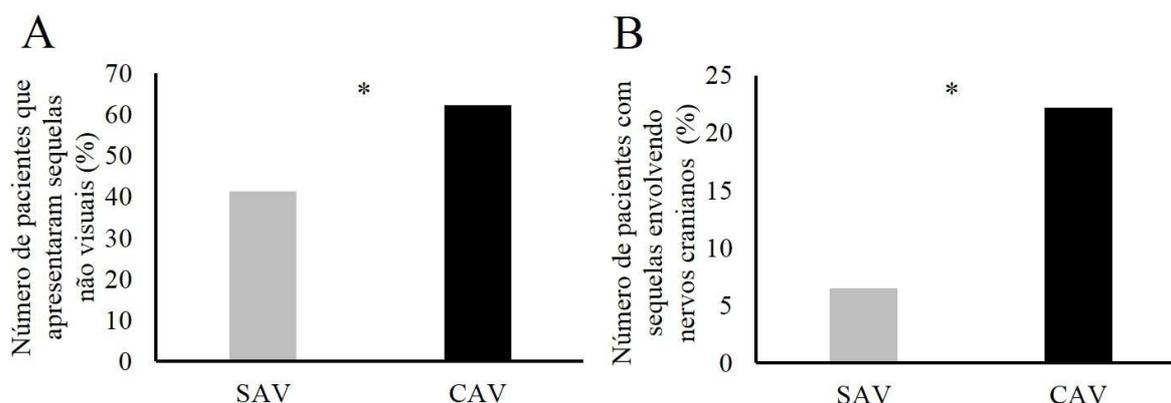


Figura 42. Sequelas decorrentes da doença. **A.** Número percentual de pacientes que apresentaram sequelas não visuais em cada grupo estudado. **B.** Número percentual de pacientes que tiveram sequelas envolvendo nervos cranianos em cada grupo estudado. Utilizou-se a sigla SAV para indicar o grupo com meningite criptocócica sem alteração visual e a sigla CAV para indicar o grupo com meningite criptocócica com alteração visual. O asterisco representa diferença estatística sendo * valores de p menores que 0,05; ** valores de p menores que 0,01 e *** valores de p menores que 0,001. Essa análise se refere a um n de 113 casos.

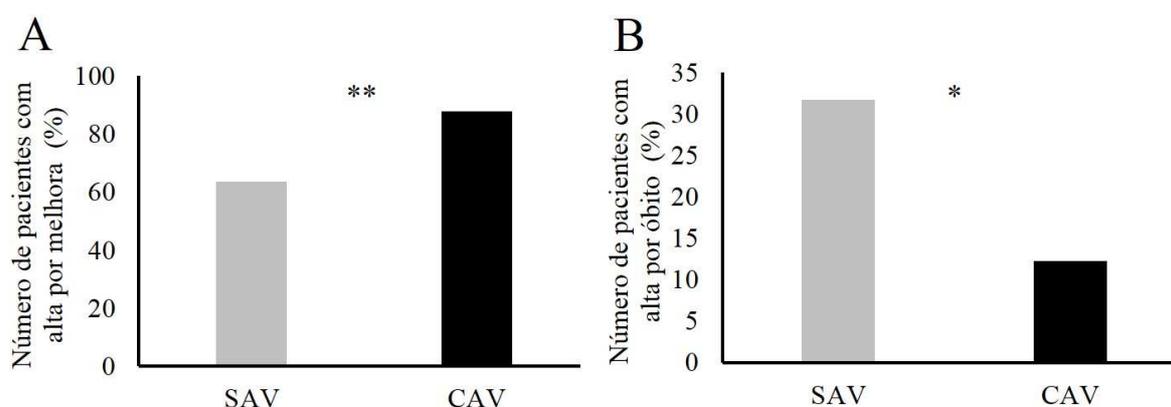


Figura 43. Motivos de alta. **A.** Número percentual de pacientes que tiveram alta por melhora clínica em cada grupo estudado. **B.** Número percentual de pacientes que tiveram alta por óbito em cada grupo estudado. Utilizou-se a sigla SAV para indicar o grupo com meningite criptocócica sem alteração visual e a sigla CAV para indicar o grupo com meningite criptocócica com alteração visual. O asterisco representa diferença estatística sendo * valores de p menores que 0,05; ** valores de p menores que 0,01 e *** valores de p menores que 0,001. Essa análise se refere a um n de 113 casos.

No grupo com meningite criptocócica com alteração visual, 85,71% (42 de 49) dos pacientes permaneceram com sequelas visuais ao fim do tratamento. Houve, portanto, melhora do quadro e ausência de sequela para 14,29% dos casos. Dentre estes pacientes com sequelas visuais observou-se que 57,14% (24 de 42 pacientes) já apresentavam queixa visual no momento da internação.

5 DISCUSSÃO

Esta tese desenvolveu um dos estudos mais completos encontrados na literatura sobre alterações visuais observadas em pacientes com meningite criptocócica, pois realizou, dentro de uma mesma população, um estudo detalhado de alterações visuais de uma série de casos, associado a uma extensa análise epidemiológica de todos os casos notificados durante 14 anos num hospital de referência de atendimento de doenças infecciosas na região.

O estudo da série de casos pode ser destacado devido apresentar uma bateria de testes nunca antes aplicada na análise de sequelas visuais para essa doença. Estes testes foram capazes de identificar alterações em diferentes estruturas do sistema visual, desde o olho até o córtex visual primário, e permitiram “dissecar” o sistema visual de forma não invasiva, o que possibilitou a este estudo ser um dos primeiros a fazer descrição de estruturas celulares e anatômicas envolvidas no processo de perda visual de pacientes com meningite criptocócica, de uma maneira bastante minuciosa e em sujeitos vivos, diferente dos demais trabalhos, que quando descreveram alterações estruturais, o fizeram em estudos *post mortem*.

É importante ressaltar ainda que os testes visuais aplicados no estudo de série de casos foram protocolados para atenderem o procedimento metodológico rígido de uma pesquisa, diferente de outros estudos que coletaram informações de prontuários clínicos. A amostra desse trabalho (tanto pacientes com meningite criptocócica da série de casos, quanto seus respectivos pacientes controles) passou por bateria de testes igualmente padronizada quanto ao método, equipamento, forma de análise e sendo testada pelo mesmo experimentador, o que diminui de forma significativa a quantidade de vieses, refinando os resultados.

Quanto ao estudo transversal analítico, de todos os casos de meningite criptocócica em 14 anos de notificação em hospital de referência, este estudo também é inovador, por ter a sequela

visual como ponto de partida para a observação de todos os demais dados coletados dos prontuários, sendo diferente dos demais trabalhos, portanto, por apresentar a alteração visual como principal pergunta da pesquisa e não como dado secundário a outras análises.

Estas duas formas de estudo da visão de pacientes com meningite criptocócica geraram uma série de informações que se complementaram e possibilitaram o surgimento de conclusões mais sólidas a respeito do problema.

Todo esse trabalho levou a entender, dentro dos estudos de meningite criptocócica, por exemplo, que mesmo os pacientes sem queixa apresentam sérios danos visuais, mostrando que há uma subnotificação das sequelas visuais observadas, portanto, deve-se pensar em novas formas de avaliações clínicas para esses pacientes. Além disso, os danos visuais não são restritos a lesões de nervo óptico. A resposta imunológica que é importante para a sobrevivência do paciente, parece ser também causa das sérias lesões visuais descritas e que quanto maior o tempo em que o paciente ficar sem tratamento, mais demorada será a recuperação e maior o risco dele ficar cego. Todas essas informações serão discutidas a seguir.

A avaliação laboratorial de parâmetros líquóricos nos pacientes do estudo da série de casos está de acordo com os resultados encontrados por outros trabalhos em pacientes com meningite criptocócica, o aspecto do LCR variou de límpido a turvo, houve aumento dos valores de celularidade e proteinorraquia, diminuição da glicorraquia, número de células mononucleares maior comparados às células polimorfonucleares e cultura positiva para *Cryptococcus gattii* e *Cryptococcus neoformans* (SPINA-FRANÇA, 1977; REIS-FILHO *et al.*, 1994; SOMAND e MEURER, 2009). Os achados radiológicos que indicam edema podem ser, em geral, resultados de reações inflamatórias causadas pela infecção (HONDA e WARREN, 2009) e a presença de nódulo e manchas em exames de imagem já foi descrito como correlato de massas fúngicas em

cortes anatómicos *post mortem* (CORTI *et al.*, 2008; RAUCHWAY *et al.*, 2010). A maior ocorrência de vômito no momento da internação para pacientes com alteração visual pode está relacionada ao aumento da pressão intracraniana (CARLOTTI JR *et al.*, 1998).

Também como já descrito pela literatura, as sequelas visuais observadas nos pacientes com meningite criptocócica sem história de imunossupressão estudados na série de casos foram bastante severas (MUSLIKHAN *et al.*, 2010; DARZÉ *et al.*, 2000). Os resultados obtidos por este estudo chamam atenção, no entanto, para o fato de que inclusive os pacientes sem sequelas visuais descritas previamente e sem queixa alguma apresentaram algum tipo de alteração visual.

Na amostra avaliada, as sequelas e queixas visuais eram declaradas para 4 dos 7 pacientes estudados. Os olhos com essa descrição apresentaram desde baixa visão grave (acuidade visual de 20/400) até cegueira total (ausência de percepção luminosa), condições essas onde os pacientes são considerados “legalmente cegos” (ICO, 2002). Esses foram casos classificados nessa pesquisa como baixa acuidade visual (BAV). Os demais olhos estudados apresentam acuidade visual normal (AVN).

Metade dos olhos estudados apresentou lesão de nervo óptico observadas por exame de fundo de olho, o qual é um comum achado nesse tipo de paciente (MUSLIKHAN *et al.*, 2010; REX *et al.*, 1993; COHEN e GLASGOW, 1993), sendo a lesão de nervo óptico discutida como a principal causa de diminuição da acuidade visual nos casos de meningite criptocócica em pacientes imunodeprimidos (CORTI *et al.*, 2010; DUGGAN e WALLS, 2012). No entanto, o presente trabalho mostrou também que nem todos os casos de alteração de nervo óptico resultaram em alterações de acuidade visual e que nem todos os pacientes descritos com baixa visão apresentaram alterações do nervo óptico observáveis no fundo de olho, não podendo, portanto, esse achado ser indicado como o único responsável pela sequela visual dos pacientes.

Somente metade dos olhos estudados na série de casos apresentou algum tipo de percepção visual que possibilitasse a realização da avaliação psicofísica. Entre os 7 olhos que foram avaliados psicofisicamente, somente um tinha queixa visual prévia, os demais apresentaram acuidade visual normal. Logo, as alterações psicofísicas descritas nos resultados já revelam danos visuais nunca descritos na literatura nem suspeitados por avaliações clínicas anteriores.

Observou-se nesta tese que os pacientes com meningite criptocócica apresentaram perda de visão de cor. Os eixos de confusão de cor verde-vermelho e azul-amarelo foram igualmente comprometidos. Estes achados foram detectados através de testes que avaliaram desde a sutil tarefa de ordenar diferentes matizes até a tarefa de discriminar diferentes cromaticidades, mostrando que, de fato, os danos de visão de cor são bem estabelecidos.

Foi encontrado também que houve diminuição da sensibilidade ao contraste espacial de luminância principalmente nas frequências espaciais intermediárias com a manutenção da acuidade visual que corresponde a uma boa percepção para altos contrastes em alta frequência espacial. Ainda na avaliação psicofísica, houve alteração de campo visual, sendo que a visão central foi a mais prejudicada.

Sabe-se que o mecanismo visual envolve a captura de luz de diferentes comprimentos de onda por fotorreceptores após uma série de estruturas oculares que devem ser transparentes (MICHAELIDES *et al.*, 2005). O início do processamento da informação ocorre já nas sinapses de células fotorreceptoras com as células bipolares da retina, onde acontece também modulação de células horizontais e células amácrinas, seguindo para células glanglionares específicas que levam a informação para regiões particulares do núcleo geniculado lateral (NGL) localizado no tálamo (DACEY, 1999; BOYCOTT e WASSLE, 1991; KOLB e FAMIGLIETTI, 1974;

KUFFLER, 1953; ENROTH-CUGELL e ROBSON, 1966; GOURAS, 1968; DE MONASTERIO e GOURAS, 1975).

No NGL o processamento em paralelo segue segregado através das via parvocelular, responsável, entre outros, pelo processamento de informação de cor verde-vermelho, percepção de detalhes finos em altas frequências espaciais e altos contrastes de luminância tais como a acuidade visual (LEVENTHAL *et al.*, 1981; PERRY *et al.*, 1984; POKORNY e SMITH, 1997; VAN HATEREN *et al.*, 2002); via magnocelular, responsável pela informação de luminância em baixos contrastes e de altas frequências temporais de luminância (SHAPLEY e PERRY, 1986; LEE *et al.*, 1988, 1993; SOLOMON *et al.*, 2002; SILVEIRA e MELLO JR., 1998); e via koniocelular, responsável entre outros pela informação de cor azul-amarelo e também pela informação de luminância (DACEY e LEE, 1994; MARTIN *et al.*, 1997; MERIGAN, 1989; DE MONASTERIO e GOURAS, 1975).

As vias visuais chegam com a informação até córtex visual primário (área V1), onde acredita-se que as informações possam permanecer segregadas em camadas distintas se reintegrando em outras áreas do córtex associadas ao processamento visual (CHATTERJEE e CALLAWAY, 2003; HUBEL e WIESEL, 1968, 1974; LIVINGSTONE e HUBEL 1988; BACKUS *et al.*, 2001; DUKELOW *et al.*, 2001; TOVÉE, 1996; PELPHREY *et al.*, 2003).

Com a observação de tantos danos funcionais descritos foi possível observar através dos testes psicofísicos no grupo com acuidade visual normal (AVN) que diferentes regiões do sistema visual desde a retina até V1 podem ter sido comprometidas conforme base fisiológica citada acima, mas provavelmente descarta-se alteração nas estruturas oculares externas tais como córnea, cristalino e corpo vítreo, devido a não alteração da acuidade visual e melhor

sensibilidade relativa na periferia do campo visual, além da não existência de alteração dessas estruturas indicados por exame oftalmológico.

As alterações na visão de cor verde – vermelha sugeririam um comprometimento das via visuais parvocelular (LEVENTHAL *et al.*, 1981; PERRY *et al.*, 1984), bem como as alterações na visão de cor azul – amarela indicariam dano na via koniocelular (DE MONASTERIO e GOURAS, 1975) e o dano na visão espacial de luminância e percepção de contraste estariam relacionados a danos na via magnocelular (LEE *et al.*, 1988, 1993; DE MONASTERIO e GOURAS, 1975). No entanto a via parvocelular também está relacionada ao processamento da acuidade visual (POKORNY e SMIYH, 1997) que no caso deste trabalho são normais. Isso sugere que o problema é mais inespecífico a alterações de vias paralelas de processamento e que podem ter se estabelecido em estruturas antes do NGL já que todas as atividades envolvidas parecem de uma forma ou de outra terem sido comprometidas. Esses achados podem sugerir danos receptorais e pré-receptorais considerando essa repercussão em todas as vias. Essa hipótese fica mais coerente quando se analise os dados obtidos através dos testes eletrofisiológicos.

Todos os olhos dos pacientes do estudo de série de caso foram estudados através da avaliação eletrofisiológica e todos apresentaram algum parâmetro eletrofisiológico alterado. Os resultados mais graves foram observados pela análise dos testes que utilizaram estímulo de padrão reverso que gera uma atividade em células ganglionares da retina e fibras do nervo óptico, no caso do PERG (HOLDER *et al.*, 2007), e atividade do córtex visual primário, no caso do VECP (ODOM *et al.*, 2010). Em ambos os casos, esta estimulação é feita na região central e a resposta provém da região macular da retina (HOLDER *et al.*, 2007; ODOM *et al.*, 2010). Esses

testes apresentaram os maiores números de ausência de respostas e esse fato ocorreu principalmente nos olhos com baixa acuidade visual.

Foi observado também alterações do mfERG que é responsável por avaliar a atividade de fotorreceptores cones e bastonetes em diferentes regiões da retina (HOOD *et al.*, 2008). Nesse teste os piores resultados foram observados na análise da região mais central da retina tanto no grupo AVN quanto no grupo BAV. Essas alterações mais voltadas a visão central está bem relacionada aos resultados de testes psicofísicos, que avaliam as funções principalmente da visão central.

Nos protocolos ffERG, preconiza-se que o ffERG E 0.01 avalia a atividade de fotorreceptores bastonetes (MARMOR *et al.*, 2009), os ffERG E 3.0 e ffERG E 10.0 avalia a atividade conjunta de fotorreceptores cones e bastonetes (MARMOR *et al.*, 2009), o ffERG Flicker 3.0 avalia a atividade de células bipolares (KONDO e SIEVING, 2001) e o ffERG POs avalia atividade de células ganglionares, células amácrinas e possivelmente células bipolares (WACHTMEISTER, 1998). Essa avaliação provém de registros oriundos principalmente de células da região parafoveal e periférica da retina. Mesmo os demais testes eletrofisiológicos tendo apresentando um gravidade maior de resultados, observou-se que nenhum dos protocolos de avaliação de ffERG foram poupados quanto a alterações, sendo os resultados mais alterados os de origem da atividade conjunta de fotorreceptores cones e bastonetes.

A avaliação eletrofisiológica da série de casos sugere, portanto, que as alterações funcionais observadas nos pacientes com meningite criptocócica são decorrentes principalmente de danos na região central da retina, com anomalias que envolvem tanto retina externa (fotorreceptores, células amácrinas) quanto retina interna (células bipolares e células ganglionares).

Na análise de PERG e VECP ocorre resultado casado das graves alterações corticais com as severas alterações retinianas. Sugerindo que a resposta cortical é interferida por danos em estruturas anteriores ao córtex. Pelo padrão de alteração dos eletrorretinogramas é possível destacar que esses danos ocorrem principalmente na região mais central da retina o que justificaria menos casos de ausência de resposta em testes ffERG que deve ter ocorrido provavelmente por compensação de áreas parafoveais e periféricas da retina.

Os achados eletrofisiológicos estão de acordo com o padrão de alteração dos testes psicofísicos, tendo em vista que estes são provenientes principalmente da percepção gerada pela região central do campo visual e no caso onde os casos a periferia foi avaliada, esta apresentou pouco ou nenhum comprometimento. As alterações envolvendo a retina central, portanto, são as principais causas das alterações funcionais sobre visão de cor e de luminância.

Apesar de os testes ffERG apresentarem alterações menos graves que os PERG, VECP e mfERG, os resultados demonstram que existe maior quantidade de parâmetros alterados nos pacientes com baixa acuidade visual nos protocolos ffERG E 0.01, ffERG Flicker 3.0 e ffERG E POs, quando há um comprometimento da visão periférica. Esses protocolos de teste estiveram mais relacionados a cegueira tendo em vista que os pacientes com acuidade visual normal, mesmo tendo danos visuais comprovados por outros testes, não apresentaram alterações envolvendo a periferia para gerar grandes alterações pra esse tipo de protocolo.

Uma possível explicação par esse acontecimento pode ser o fato de o registro obtido pelo ffERG ser proveniente de regiões parafoveais e periféricas da retina. Essa região apresenta características anatômicas e fisiológicas que podem mascarar algumas alterações visuais. Os protocolos de ffERG são responsáveis por avaliar atividade de fotorreceptores bastonetes, que se organizam anatomicamente em maior densidade na retina periférica; células bipolares, que

recebem os sinais dos fotorreceptores e os carrega para as células ganglionares; células amácrinas, que fazem a modulação da informação célula bipolar – célula ganglionar; e células ganglionares, que, nesse contexto de periferia, recebem input de uma quantidade maior de células das camadas citadas. A organização na periferia pode gerar uma compensação de sinais decorrentes, portanto, primeiro da alta densidade de fotorreceptores bastonetes na periferia e segundo devido as células ganglionares poderem sofrer menos com alterações em células de camadas mais exteriores do sistema visual nas camadas mais externas da retina devido maior quantidade de inputs (MASLAND, 2001; DACEY, 1999).

A análise eletrofisiológica da série de casos sugere ainda que os danos visuais são decorrentes de alterações que iniciam na retina central e que podem ser agravados de acordo com a doença (conforme discussão mais adiante), baseado no fato de que perdas funcionais mais periféricas foram geradas por sequelas mais graves, como discutidas acima, e que o padrão de alteração visual nos testes eletrofisiológicos de pacientes com acuidade visual normal é semelhante ao de pacientes com baixa acuidade visual, havendo diferença entre os dois grupos somente na gravidade das alterações observadas.

Na tentativa de descrever possíveis fatores de risco para os casos de cegueira no estudo de série de caso, analisou-se quais foram as principais diferenças entre os pacientes com baixa acuidade visual (pacientes cegos) e pacientes com acuidade visual normal. Foi observado que todos os pacientes com baixa acuidade visual tiveram o *C. gattii* isolados como agentes causadores da meningite, que segundo a literatura, pode ser uma das cepas de *criptococcus* mais virulentas (NGAMSKULRUNGROJ *et al.*, 2011; BYRNES *et al.*, 2010). Os pacientes também apresentaram na análise radiológica outras complicações neurológicas numa frequência maior que nos casos de pacientes não cegos, sem contar ainda que houve diferenças nas provas

laboratoriais do LCR, mostrando menor glicorraquia e maior proteinorraquia, bem como menor tempo de internação hospitalar nos pacientes cegos, podendo indicar, entre outros, maior reação inflamatória nesses casos (SOMAND e MEURER, 2009; REIS-FILHO *et al.*, 1994; SPINO-FRANÇA, 1977).

Toda essa gama de análises realizada na série de casos pode gerar um desenho das alterações estruturais que levaram as sequelas visuais e descrever o padrão de resposta de pacientes com meningite criptocócica em 15 técnicas de avaliação visual (todos os testes eletrofisiológicos e todos os testes psicofísicos aplicados, com exceção da avaliação da acuidade visual), nunca antes aplicados para avaliação dessa doença.

O presente trabalho pretende ainda não se abster de registrar que a avaliação de acuidade visual, única ferramenta descrita na literatura como método de análise visual funcional de sequelas em pacientes com meningite criptocócica, mesmo sendo crítica para detecção primária de cegueira, se apresenta como uma análise insuficiente para estudo de sequelas visuais. As perdas visuais podem atingir, como descrito neste trabalho, parâmetros visuais não mensurados pela acuidade visual tal como dano na visão de cor, percepção de contraste em diferentes frequências espaciais e campo visual.

A avaliação clínica mais clássica da visão, que é composta essencialmente por métodos que avaliam a acuidade visual e estruturas do olho (MULISKHAN *et al.*, 2010; LIPSON *et al.*, 1989; CRUMP *et al.* 1992), foi importante para triar alguns danos visuais e sua possível causa, mas subestimaram toda a complexidade de parâmetros perceptuais existentes, bem como o grande e sofisticado arcabouço estrutural para o processamento das informações visuais. Com os métodos aplicados nesta pesquisa, foi possível esclarecer que os pacientes com meningite criptocócica também apresentaram alterações visuais decorrentes de problemas em estruturas

extraoculares e que a agressividade da doença se faz presente inclusive em pacientes ditos sem sequelas.

Todos esses achados nortearam o entendimento do mecanismo visual envolvido nas sequelas observadas. Sabe-se com ele qual dano visual existe e possivelmente onde se localiza, no entanto, existem fatores de riscos que podem ser vislumbrados no estudo clínico-laboratorial desses casos, mas que esbarraram na impossibilidade de extrapolação da observação devido a amostra. Essa amostra foi suficiente para uma análise de qualidade de todos os casos descritos, ela se justifica devido o número restrito de casos disponíveis para realização da longa bateria de testes visuais no período de pesquisa e devido o dispendioso tempo necessário para obtenção de todas as informações discutidas anteriormente.

No entanto, o número de pacientes do estudo de série de casos não foi suficiente para um estudo de fatores de risco. Por esse motivo, esta tese também realizou um estudo transversal analítico, em que observou 113 casos de meningite criptocócica sem história de imunossupressão atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto nos últimos 14 anos, na tentativa de verificar quais foram os possíveis fatores que determinaram a seqüela visual de alguns pacientes e a aparente visão saudável de outros.

No estudo transversal analítico, dividiu-se os pacientes em dois grupos. Um grupo que apresentou qualquer tipo de alteração visual (graves ou não) em qualquer momento da doença (no momento de internação ou posteriormente a isso), esses pacientes puderam ou não ter permanecido com sequelas visuais. Esse grupo foi chamado de grupo “com alteração visual” (CAV). O outro grupo foi formado por casos onde não houve nenhuma descrição de alteração visual ao longo da doença, sendo esses pacientes todos sem seqüela visual. Esse grupo foi chamado de grupo “sem alteração visual” (SAV).

Foi considerada alteração visual ou queixa visual as descrições de cegueira, diminuição da acuidade visual, estrabismo e etc. Os casos com diplopia não foram aceitos como alteração visual e sim como alteração neurológica.

Os resultados do estudo transversal analítico mostraram que ambos os grupos estudados apresentaram mesma idade média, mesmo frequência de sexo, mesma zona de moradia, sugerindo que não houve predisposição de idade e sexo para a ocorrência de alterações visuais, e que as condições ambientais do agente infectante eram em geral as mesmas para os dois grupos.

As condições de internação indicaram que o grupo com alteração visual (CAV) apresentaram maior tempo de sintomas até que a internação acontecesse e, por conseguinte, apresentaram também maior tempo de internação. Houve uma correlação entre tempo de sintomas e tempo de internação, mostrando que, quanto mais demorada foi a busca de tratamento médico, maior foi o tempo de permanência hospitalar. A diferença de cerca de um mês de sintomas a mais para o grupo CAV antes da procura por tratamento gerou em média cerca 15 dias a mais de internação para esse grupo, sendo esses fatores de risco para alteração visual.

A análise também mostrou que o grupo com alteração visual (CAV) já apresentava sintomas bem estabelecidos (número maior de sinais e sintomas) no momento da internação, provavelmente revelando os sintomas mais clássicos da doença (HONDA e WARREN, 2009; FABRIZIO *et al.*, 2012), o que deve ter facilitado o diagnóstico da doença, tendo em vista que o grupo com alteração visual foi o que teve maior número de impressões diagnósticas corretas no início do tratamento.

Na observação da sintomatologia, a ocorrência de vômito, que pode ser um indicador de hipertensão intracraniana (CARLOTTI *et al.*, 2008; HONDA e WARREN, 2009), foi mais frequente no grupo CAV. Pacientes CAV apresentaram uma maior ocorrência de casos em que

agente infeccioso não foi determinado pelo primeiro exame, contudo, a prevalência de *C. neoformans* e *C. gattii* foi semelhante nos dois grupos o que descartaria a hipótese de que a possibilidade de virulência maior de uma determinada espécie estivesse sendo fator de risco para desenvolver dano visual (PERFECT *et al.*, 1983).

Os exames de LCR realizados no início do tratamento em ambos os grupos apresentaram alterações que podem estar relacionadas a intensa resposta inflamatória gerada pela infecção por fungo (SPINA-FRANÇA, 1977; SOMAND e MEURER, 2009), no entanto, foi observada uma diferença entre o grupo CAV e o grupo SAV quanto a análise de LCR mostrando resultados comparativamente mais amenos (o que não significa não graves) para o grupo CAV.

O resultado de exames de LCR para infecções neurológicas agudas, subagudas e crônicas, varia de acordo com tipo de resposta imunológica envolvida em cada caso, e mostram-se gradativamente mais ameno a medida que o tipo de infecção varia de aguda para crônica (SPINA-FRANÇA, 1977; DEISENHAMMERA *et al.*, 2006; SOMAND e MEURER, 2009). Com base nessa observação, sugere-se aqui que a possível causa de o grupo CAV aparentar resultados de LCR mais amenos que os resultados de SAV deve-se ao fato de que no momento em que esses exames foram realizados, a doença já esteja em um estágio mais crônico no grupo CAV, tendo em vista que, como já discutido anteriormente, esse grupo apresentou um tempo maior de doença antes de iniciar o tratamento.

O fato de o grupo CAV ser apontado como um grupo que teve uma morosidade para iniciar o tratamento sugere que esse grupo teve um maior tempo de infecção sem tratamento, o que poderia explicar também o fato de o grupo CAV apresentar uma prevalência maior de lesões pulmonares observadas por exame radiológico. A demora para início de tratamento ocorrida no grupo CAV também parece ter sido importante para a recuperação mais demorada do paciente já

que este grupo também apresentou maior tempo para a consolidação do tratamento. Apesar disso, o grupo SAV apresentou maior número de ocorrência de suspensão precoce devido óbito para esse grupo. Esse achado é interessante, pois leva a crer que o grupo CAV, mesmo tendo apresentado um número maior de sequelas fora as sequelas visuais, teve menor mortalidade e maior número de alta hospitalar por melhora clínica. O que pode indicar que as variações mais graves da doença que no grupo SAV deve ter levado o paciente a óbito, pode ter sido, no grupo CAV, causa do maior número de sequelas.

Existe, dentro do estudo de sequelas visuais causadas por meningite criptocócica, dados bastantes pungentes que indicam que a resposta imune é a principal causa de sequelas em pacientes imunocompetentes (SEATON *et al.*, 1997 a,b, , PESSOA *et al.*, 2012). A literatura, inclusive, sugere causas diferentes para as perdas visuais ocorridas em pacientes imunocompetentes e pacientes imunodeprimidos (SEATON *et al.*, 1997 a,b).

Se considerarmos a hipótese proposta pelos estudos citados, seria possível justificar que a mesma resposta imunológica que causa o dano visual nos pacientes seja a responsável pelo maior número de sobreviventes observados no grupo CAV, mesmo que em ambas as situações tratem-se de pacientes imunocompetentes e a diferença no processo inflamatório seja sutil.

O estudo transversal analítico de 14 anos mostrou ainda que os pacientes que foram internados com alteração visual apresentaram alta probabilidade de permanecerem com esta alteração como sequela, mas também apresentaram maior chance de sobrevivência. E mesmo sendo a melhora visual rara, existe possibilidade de reversibilidade como também já foi observado em outros trabalhos (MUSLIKHAN *et al.*, 2010).

6 CONCLUSÃO

Os pacientes com meningite criptocócica sem história de imunossupressão observados na série de casos apresentaram grave diminuição da acuidade visual.

Mesmo em pacientes sem queixa visual e com acuidade visual normal houve alteração na percepção de cor, percepção de contraste de luminância em diferentes frequências e no campo visual, achados estes nunca antes mencionados pela literatura.

Não somente alterações de nervo óptico são responsáveis pelas perdas visuais observadas nos pacientes.

Os resultados apontam para comprometimento da retina central como principal desencadeadora de uma cascata de alterações de sinal que impedem o normal processamento da imagem no córtex visual.

Alterações da resposta de fotorreceptores bastonetes, células bipolares, amácrinas e ganglionares na região parafoveal e periféricas são mais nítidas nos casos de cegueira.

Os testes psicofísicos foram sensíveis para detectar importantes alterações visuais subclínicas nos pacientes ditos sem seqüela visual.

Os testes eletrofisiológicos aplicados foram importantes para a caracterização do dano visual em pacientes cegos e se mostrou uma excelente ferramenta de estudo de causas de danos funcionais, apresentando resultados correlatos aos testes psicofísicos e avaliação oftalmológica.

É necessário implementar os testes utilizados para avaliação de seqüelas visuais pois a avaliação clássica tem subestimado os tipos de danos visuais presentes nesse tipo de paciente bem como a complexidade das estruturas envolvidas no processamento da informação visual.

Na tentativa de criar um protocolo de avaliação de seqüelas visuais em pacientes com meningite criptocócica sem história de imunossupressão mais curto que o utilizado nesta tese,

porém também eficaz, sugere-se que além da avaliação de fundo de olho e do teste de acuidade visual, já normalmente aplicados na avaliação oftalmológica, que se acrescente um teste de avaliação da visão de cores (FM100), um teste de avaliação visão de luminância (SCEL), acrescido ainda de avaliação eletrofisiológica composta de PERG e PVECP.

O principal fator de risco para a alteração visual observado pelo estudo transversal analítico de 14 anos de casos de pacientes com meningite criptocócica sem história de imunossupressão foi o tempo de doença antes do início do tratamento.

A resposta imunológica pode ser um fator de risco para danos visuais.

Mesmo sendo rara, existe possibilidade de reversão dos danos visuais nos pacientes.

7 REFERÊNCIAS

- 1 AGARWAL, S.; AGARWAL, A.; AGARWAL, A. Supranuclear pathways for eye movements. In: AGARWAL, S.; AGARWAL, A.; APPLE, D.J.; BURATTO, L.; ALIÓ, J.L.; PANDEY, S.K.; AGARWAL, A (Eds). *Textbook of Ophthalmology. 1*. New Delhi, India: Jaypell, 2002. p. 273-280.

- 2 AGARWAL, A. Subjective tests for refraction. In: AGARWAL, S.; AGARWAL, A.; APPLE, D.J.; BURATTO, L.; ALIÓ, J.L.; PANDEY, S.K.; AGARWAL, A (Eds). *Textbook of Ophthalmology. 1*. New Delhi, India: Jaypell, 2002a. p. 154-156.

- 3 AGARWAL, A. Slit lamp examination of fundus. In: AGARWAL, S.; AGARWAL, A.; APPLE, D.J.; BURATTO, L.; ALIÓ, J.L.; PANDEY, S.K.; AGARWAL, A (Eds). *Textbook of Ophthalmology. 1*. New Delhi, India: Jaypell, 2002b. p. 190-194.

- 4 AGARWAL, A. Visual acuity. In: AGARWAL, S.; AGARWAL, A.; APPLE, D.J.; BURATTO, L.; ALIÓ, J.L.; PANDEY, S.K.; AGARWAL, A (Eds). *Textbook of Ophthalmology. 1*. New Delhi, India: Jaypell, 2002c. p. 156-160.

- 5 BACKUS, B.T.; FLEET, D.J.; PARKER, A.J.; HEEGER, D.J. Human cortical activity correlates with stereoscopic depth perception. *Journal of Neurophysiology*, v. 86, p. 2054-2068, 2001.

6 BALKHAIR, A.A.; AL-MUHARRMI, Z.K.; GANGULY, S.; AL-JABRI, A.A. Spectrum of AIDS defining opportunistic infections in a series of 77 hospitalised HIV-infected Omani patients. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, v. 12, n. 4, p. 442-448, 2012.

7 BYRNES, E.J.; LI, W.; LEWIT, Y. MA, H.; VOELZ, K. REN, P.; CARTER, D.A.; CHATURVEDI, V.; BILDFELL, R.J.; MAY, R.C.; HEITMAN, J. Emergence and pathogenicity of highly virulent *Cryptococcus gattii* genotypes in the northwest United States. *PLoS Pathogens*, v. 6, n. 4, p. 1-16, 2010.

8 BISSERU, B.; BAJAJ, A.; CARRUTHERS, R.H.; CHHABBRA, H.N. Pulmonary and bilateral retinochoroidal cryptococcosis. *British Journal of Ophthalmology*, v. 67, n. 3, p. 157-161, 1983.

9 BOTELHO DE SOUZA, C.R. Sistema de avaliação visual: análise orientada a objetos utilizando a metodologia OMT. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Ciência da Computação. Belém, Pará, Brasil: Universidade Federal do Pará, Centro de Ciências Exatas e Naturais, 1995. 84 p.

10 BOYCOTT, B.B.; WASSLE, H. Morphological classification of bipolar cells of the primate retina. *European Journal of Neuroscience*, v. 3, n. 11, p. 1069-1088, 1991.

11 BRAGA, A.M. Aplicação combinada dos métodos de Booch e OOSE na modelagem de um software para avaliação psicofísica da capacidade de discriminação de cores.

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Ciência da Computação. Belém, Pará, Brasil: Universidade Federal do Pará, Centro de Ciências Exatas e Naturais, 1996. 222 p.

12 CARLOTTI-JR, C.G.; COLLI, B.O.; DIAS, L.A.A. Hipertensão intracraniana. *Medicina*, v. 31, n. 4, p. 552-562, 1998.

13 CHAN, K.H.; MAK, W.; HO, S.L. Cryptococcal meningitis with raised intracranial pressure masquerading as malignant hypertension. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 11, n. 4, p. 366-367, 2007.

14 CHARİYALERTSAK, S.; SIRISANTHANA, T.; SAENGWONLOEY, O.; NELSON, K.E. Clinical presentation and risk behaviors of patients with acquired immunodeficiency syndrome in Thailand, 1994-1998: regional variation and temporal trends. *Clinical Infection Diseases*, v. 32, n. 6, p. 955-962, 2001.

15 CHATTERJEE, S.; CALLAWAY, E.M. Parallel colour-opponent pathways to primary visual cortex. *Nature*, v. 426, p. 668-671, 2003.

16 CHOUDHRY, R.M.; CHOUDHRY, S.; GOEL, P.; BAGMAR, A.; AGARWAL, A. Contrast Sensitivity. In: AGARWAL, S.; AGARWAL, A.; APPLE, D.J.; BURATTO, L.; ALIÓ, J.L.; PANDEY, S.K.; AGARWAL, A (Eds). *Textbook of Ophthalmology. 1*. New Delhi, India: Jaypell, 2002. p. 178-181.

17 COHEN, D.B. EGLASGOW, B.J. Bilateral optic nerve cryptococcosis in sudden blindness in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology*, v. 100, n. 11, p. 1689-1694, 1993.

18 COLLINS, V.P.; GELHORN, A.; TRIMBLE, J.R. Coincidence of cryptococcosis and disease of reticuloendothelial and lymphatic systems. *Cancer*, v. 4, p. 883, 1951.

19 CONNOR, M.; MOCHAN, A.; MODI, G.; MODI, M. Neurological manifestations of HIV infection in adults- an overview. *Southern African Journal of HIV Medicine*, v. 2, n. 4, p. 43-48, 2001.

20 COOKMAN, L.; HUGI, M. Meningitis secondary to *Cryptococcus gattii*, an emerging pathogen affecting immunocompetent hosts. *World Journal of Emergency Medicine*, v. 4, n. 2, p. 151-153, 2013.

21 CORRÊA, M.P.S.C.; OLIVEIRA, E.C.; DUARTE, R.R.B.S.; PARDAL, P.P.O.; OLIVEIRA, F.M.; SEVERO, L.C. Criptococose em crianças no Estado do Pará, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 32, n. 5, p. 505-508, 1999.

22 CORRÊA, M.P.S.C.; SEVERO, L.C.; OLIVEIRA, F.M.; IRION, K.; LONDERO, A.T. The spectrum of computerized tomography (CT) findings in central nervous system (CNS) infection due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in immunocompetent children. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 44, n. 5, p. 283-287, 2002.

23 CORTI, M.; VILLAFANE, M.F.; NEGRONI, R.; ARECHAVALA, A.; MAIOLO, E. Magnetic resonance imaging findings in AIDS patients with central nervous system cryptococcosis. *Revista Iberoamericana de Micologia*, v. 25, n. 4, p. 211-214, 2008.

24 CORTI M.; SOLARI, R.; CANGELOSI, D.; DOMÍNGUEZ, C.; YAMPOLSKY, C.; NEGRONI, R.; ARECHAVALA, A.; SHTIRBU, R. Sudden blindness due to bilateral optic neuropathy associated with cryptococcal meningitis in an AIDS patient. *Revista Iberoamericana de Micología*, v. 27, n. 4, p. 207-209, 2010.

25 COSTA, S.P.S.E.; LAZÉRA, M.S.; SANTOS, W.R.A.; MORALES, B.P.; BEZERRA, C.C.F.; NISHIKAWA, M.M.; BARBOSA, G.G.; TRILLES, L.; NASCIMENTO, J.L.M.; WANKE, B. First isolation of *Cryptococcus gattii* molecular type VGII and *Cryptococcus neoformans* molecular type VNI from environmental sources in the city of Belém, Pará, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 104, n. 4, p. 662-664, 2009.

26 CRUMP, J.C.R.; ELNER, S.G.; ELNER, M.V; KAUFFMAN, C.A. Cryptococcal endophthalmitis: case report and review. *Clinical Infection Diseases Journal*, v. 14, n. 5, p. 1069-1073, 1992.

27 DACEY, D.M.; LEE, B.B. The “blue-on” opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type. *Nature*, v. 367, p. 731-735, 1994.

28 DACEY, D.M. Primate retina: cell types, circuits and color opponency. *Progress in Retinal and Eye Research*, v. 18, n. 6, p. 737-763, 1999.

29 DA COSTA, G.M.; ANJOS, L.M.; SOUZA, G.S.; GOMES, B.D.; SAITO C.A.; PINHEIRO, M.C.N.; VENTURA, D.F.; DA SILVA FILHO, M.; SILVEIRA, L.C.L. Mercury toxicity in Amazon gold miners: visual dysfunction assessed by retinal and cortical electrophysiology. *Environmental Research*, v. 107, n. 1, p. 98-107, 2008.

30 DA COSTA, M.M.; TEIXEIRA, F.M.; SCHALCHER, T.R.; DE BRITO, M.T.F.M.; VALÉRIO, E.S.; MONTEIRO, M.C. Cryptococcosis, a risk for immunocompromised and immunocompetent individuals. *Open Epidemiology Journal*, v. 6, p. 9-17, 2013.

31 DARZÉ, C.; LUCENA, R.; GOMES, I.; MELO, A. Características clínicas laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 33, n. 1, p. 21-26, 2000.

32 DEISENHAMMERA, F.; BARTOSB, A.; EGGA, R.; GILHUSC, N.E.; GIOVANNONID, G.; RAUERE, S.; SELLEBJERGF, F. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. *European Journal of Neurology*, v. 13, p. 913-922, 2006.

33 DE MONASTERIO, F.M.; GOURAS, P. Functional properties of ganglion cells of the rhesus monkey retina. *Journal of Physiology*, v. 251, n. 1, p. 167-195, 1975.

34 DIAMOND, R.D. *Cryptococcus neoformans*. In: MANDELL, G.L.; DOUGLASJR, R.G.; BENNETT, J.E. (Eds.). *Principles and practice of infectious diseases*, 2 ed. New York, USA: Wiley, 1979. p. 1979-1468.

35 DISMUKES, W.E. Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Journal of Infectious Diseases*, v. 157, n. 4, p. 624-628, 1988.

36 DUGGAN, J.; WALLS, H.M. Ocular Complications of Cryptococcal Meningitis in Patients with HIV: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*, v. 11, n.5, p. 1-6, 2012.

37 DUKELOW, S.P.; DE SOUZA, J.F.; CULHAM, J.C.; VAN DEN BERG, A.V.; MENON, R. S.; VILIS, T. Distinguishing subregions of the human mt+ complex using visual fields and pursuit eye movements. *Journal of Neurophysiology*, v. 86, p. 1991-2000, 2001.

38 ELLIS, D.H.; PFEIFFER, T.J. The ecology of *Cryptococcus neoformans*. *European Journal of Epidemiology*, v. 8, n.3, p. 321-325, 1992.

39 ENROTH-CUGELL, C.; ROBSON, J.G. The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. *Journal of Physiology*, v. 187, n. 3, p. 517-552, 1966.

40 FABRIZIO, C.; CARBONARA, S.; ANGARANO, G. Cryptococcal meningitis. In: WIREKO-BROBBY, G. (Ed). *Meningitis*. Rijeka, Croatia: In Tech, 2012. p. 135-144.

41 FARNSWORTH, D. (Ed.). *The Farnsworth-Munsell 100-hue test for the examination of color discrimination (manual)*. Baltimore, Maryland, USA: Munsell Color Company, 1957.

42 FARIA, R.O.; NASCENTE, P.S.; MEINERZ, A.R.M.; CLEFF, M.B.; ANTUNES, T.A.; SILVEIRA, E.S.; NOBRE, M.O.; MEIRELES, M.C.A.; MELLO, J.R.B. Ocorrência de *Cryptococcus neoformans* em excretas de pombos na cidade de Pelotas, estado do Rio Grande do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 43, n. 2, p. 198-200, 2010.

43 GARRITY, J.A.; HERMAN D.C.; IMES, R.; FRIES, P.; HUGHES, C.F.; CAMPBELL, R.J. Optic nerve sheath decompression for visual loss in patients with acquired immunodeficiency syndrome and cryptococcal meningitis with papilledema. *American Journal of Ophthalmology*, v. 116, n.4, p. 472-478, 1993.

44 GOMES, F.S.; SARMENTO, D.N.; ESPÍRITO SANTO, E.P.T.; SILVA, S.H.M. Quimiotipagem e caracterização fenotípica de *Cryptococcus* isolados em Belém, estado do Pará, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 1, n. 4, p. 43-49, 2010.

45 GOURAS, P. Identification of cone mechanisms in monkey ganglion cells. *Journal of Physiology*, v. 199, n. 3, p. 533-547, 1968.

46 HANSEMANN, D. V. Über eine bisher nicht beobachtete Gehirnerkrankung Durch Hefen. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*, v. 9, p. 21-24, 1905.

47 HONDA, H.; WARREN, D.K. Central nervous system infections: meningitis and brain abscess. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 23, p. 609-623, 2009.

48 HOOD, D.C.; BACH, M.; BRIGELL, M.; KEATING, D.; KONDO, M.; LYONS, S.; PALMOWSKI-WOLFE, A.M. ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition). *Documenta Ophthalmologica*, v. 116, n.1, p. 1-11, 2008.

49 HOOD, D. C.; BACH, M.; BRIGELL, M.; KEATING, D.; KONDO, M.; LYONS, J.S.; PALMOWSKI-WOLFE, A.M. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography. *Documenta Ophthalmologica*, v. 116, n. 1, p. 1-11, 2011.

50 HUBEL, D.H.; WIESEL, T.N. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *Journal of Physiology*, v. 195, p. 215-243, 1968.

51 HUBEL, D.H.; WIESEL, T.N. Sequence regularity and geometry of orientation columns in the monkey striate cortex. *Journal of Comparative Neurology*, v. 158, n. 3, p. 267-293, 1974.

52 INTERNATIONAL COUNCIL OF OPHTHALMOLOGY (ICO). *International standards: visual standards - aspects and ranges of vision loss with emphasis on population surveys*. COLENBRANDER, A. (Ed.). Sydney, Australia: 2002.

53 KAPLAN, M.H.; ROSEN, P.P.; ARMSTRONG, D. Cryptococcosis in a cancer hospital: clinical and pathological correlates in forty-six patients. *Cancer*, v. 39, n. 5, p. 2265-2274, 1977.

54 KAPOOR, S. Ophthalmoscopy. In: AGARWAL, S.; AGARWAL, A.; APPLE, D.J.; BURATTO, L.; ALIÓ, J.L.; PANDEY, S.K.; AGARWAL, A (Eds). *Textbook of Ophthalmology. 1*. New Delhi, India: Jaypell, 2002. p. 195-201.

55 KATSU, M.; KIDD, S.; ANDO, A.; MORETTI-BRANCHINI, M.L.; MIKAMI, Y.; NISHIMURA, K.; MEYER, W. The internal transcribed spacers and 5.8S rRNA gene show extensive diversity among isolates of the *Cryptococcus neoformans* species complex. *FEMS Yeast Research*, v. 4, n. 4/5, p. 377-388, 2004.

56 KEONG, W.; TIN, C. Peripheral nerve involvement in immunocompetent host with cryptococcal meningitis: a clinical and electrophysiological study. *Neurological Journal of South East Asia*, v. 1, p. 33-37, 1996.

57 KHANNA, N.; CHANDRAMUKI, A.; DESAI, A.; RAVI, V. Cryptococcal infections of the central nervous system: an analysis of predisposing factors, laboratory findings

and outcome in patients from South India with special reference to HIV infection. *Journal of Medical Microbiology*, v. 45, n. 5, p. 376-379, 1996.

58 KOLB, H.; FAMIGLIETTI JR, E.V. Rod and cone pathways in the inner plexiform layer of cat retina. *Science*, v. 186, n. 4158, p. 47-49.1974.

59 KONDO, M.; SIEVING, P.A. Primate photopic sine-wave flicker ERG: vector modeling analysis of component origins using glutamate analogs. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, v. 42, n. 1, p. 305-312, 2001.

60 KOVACS, J.A.; KOVACS, A.A.; POLIS, M.; WRIGHT, C.; GIL, V.J.; TU-AZON, C.U.; GELMANN, E.I.; LANE, H.C.; LONGFIELD, R.; OVERTURF, G.; MACHER, A.M.; FAUCI, A.S.; PARRILLO, J.E.; BENNETT, J.E.; MASUR, H. Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Annals of Internal Medicine*, v. 103, n. 4, p. 533-538, 1985.

61 KUFFLER, S.W. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *Journal of Neurophysiology*, v. 16, n. 1, p. 37-68, 1953.

62 KUPFER C.; MCCRANE E. A possible cause of decreased vision in cryptococcal meningitis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, v. 13, n. 10, p. 801-804, 1974.

63 KWON-CHUNG, K.J.; BENNETT, J.E. Epidemiologic differences between the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *American Journal of Epidemiology*, v. 120, n. 1, p. 123-130, 1984.

64 KWON-CHUNG, K.J.; BENNETT, J.E. *Medical mycology*. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lea & Febiger, 1992. 886 p.

65 LALLO, D.; FISCHER, D.; NARAQ, S.; LAURENTON, I.; TEMU, P.; SINHA, A.; SAWERI, A.; MAVO, B. Cryptococcal meningitis (*C. neoformans* var. *gattii*) leading to blindness in previously health Melanesian adults in Papua New Guinea. *Quarterly Journal of Medicine*, v. 87, n. 6, p. 313-340, 1994.

66 LEE, B.B.; MARTIN, P.R.; VALBERG, A. The physiological basis of heterochromatic flicker photometry demonstrated in the ganglion cells of the macaque retina. *Journal of Physiology*, v. 404, p. 323-347, 1988.

67 LEE, B.B.; WEHRHAHN, C.; WESTHEIMER, G.; KREMERS, J. Macaque ganglion cell responses to stimuli that elicit hyperacuity in man: detection of small displacements. *Journal of Neuroscience*, v. 13, n. 3, p. 1001-1009, 1993.

68 LEITE, D.P.; AMADIO, J.V.R.S.; MARTINS, E.R.; SIMÕES, S.A.A.; YAMAMOTO, A.C.A.; LEAL-SANTOS, F.A.; TAKAHARA, D.T.; HAHN, R.C. *Cryptococcus*

spp. isolated from dust microhabitat in Brazilian libraries. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, v. 7, n. 11, p. 1-7, 2012.

69 LEVENTHAL, A.G., RODIECK, R.W. AND DREHER, B. Retinal ganglion cell classes in the Old World monkey: morphology and central projections. *Science*, v. 213, n. 4512, p. 1139-1142, 1981.

70 LINDENBERG, A.S.C.; CHANG, M.R.; PANIAGO, A.M.M; LAZÉRA, M.S.; MONCADA, P.M.F.; BONFIM, G.F.; NOGUEIRA, S.A.; WANKE, B. Clinical and epidemiological features of 123 cases of cryptococcosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 50, n. 2, p75-78, 2008.

71 LIPSON, B.K.; FREEMAN, W.R.; BENIZ, J.; GOLDBAUM, M.H.; HESSELINK, J.R.; WEINREB, R.N.; SADUN, A.A. Optic neuropathy associated with cryptococcal arachnoiditis in AIDS patients. *American Journal of Ophthalmology*, v. 107, n.5, p.523-527, 1989.

72 LISO, E. Cryptococcosis of the central nervous system and AIDS. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v.57, n. 1, p. 149, 1999.

73 LIVINGSTONE, M.S.; HUBEL, D.H. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science*, v. 240, n. 4853, p. 740-749, 1988.

74 LIZARAZO, J.; LINARES, M.; BEDOUT, C.; RESTREPO, A.; AGUDELO, C.I.; CASTAÑEDA, E.; GRUPO COLOMBIANO PARA ESTUDIO DE LA CRIPTOCOCOSIS. Estudio clínico y epidemiológico de lacriptococosis em Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomédica*, v. 27, n. 1, p. 94-109, 2007.

75 LUI, G.; LEE, N.; IP, M.; CHOI, K.W.; TSO, Y.K.; LAM, e.; CHAU, S.; LAI, R. e COCKRAM, C.S. Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients. *Quarterly Journal of Medicine*, v.99, n. 3, p. 143-151, 2006.

76 MARMOR, M.F.; FULTON, A.B.; HOLDER, G.E.; MIYAKE, Y.; BRIGELL, M.; BACH, M. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). *Documenta Ophthalmologica*, v. 118, n. 1, p. 69-77, 2009.

77 MARTIN, P.R.; WHITE, A.J.; GOODCHILD, A.K.; WILDER, H.D.; SEFTON, A.E. Evidence that blue-on cells are part of the third geniculocortical pathway in primates. *European Journal of Neuroscience*, v. 9, n. 7, p. 1536-1541, 1997.

78 MASLAND, R. H. Neural diversity in the retina. *Current Opinion in Neurobiology*, v. 11, n. 4, p. 431-436, 2001.

79 MELHEM, M.S.C.; PAPPALARDO, M.C.S.M. An overview on cryptococcal meningitis. In: WIREKO-BROBBY, G. (Ed). *Meningitis*. Rijeka, Croatia: In Tech, 2012. p. 125-134.

80 MERIGAN, W.H. Chromatic and achromatic vision of macaques: role of the P pathway. *Journal of Neuroscience*, v. 9, n. 3, p. 776-783, 1989.

81 MICHAELIDES, M.; JOHNSON, S.; SIMUNOVIC, M.P.; BRADSHAW, K.; HOLDER, G.; MOLLON, J.D.; MOORE, A.T.; HUNT, D.M. Blue cone monochromatism: a phenotype and genotype assessment with evidence of progressive loss of function in older individuals. *Eye*, v. 19, n. 1, p. 2-10, 2005.

82 MILMAN, T.; MIRANI, N.; TURBIN, R.E. Optic nerve sheath fenestration in cryptococcal meningitis: case report. *Clinical Ophthalmology*, v. 2, n. 3, p. 637-639, 2008.

83 MITCHELL, T.G. e PERFECT, J.R. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 8, n. 4, p. 515-548, 1995.

84 MITCHELL, D.H.; SORRELL, T.C.; ALLWORTH, A.M.; HEATH, C.H.; MCGREGOR, A.R.; PAPANAOUM, K.; RICHARDS, M.J.; GOTT-LIEB, T. Cryptococcal disease of the CNS in immuno-competent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clinical Infectious Diseases*, v. 20, n. 3, p. 611-616, 1995.

85 MOHAN, S.; AHMED, S.I.; SALAO, O.A.; SCHLIEP, T.C. Case report. A case of AIDS associated cryptococcal meningitis with multiple cranial nerve neuropathies. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, v. 108, n. 6, p. 610-613, 2006.

86 MORETTI, M. L.; KON, A.S.; GRUMACH, A.S.; COLOMBO, A.L.; PENALVA, A.S.O.; WANKE, B.; TELLES, F.Q.; SEVERO, L.C.; ARANHA, L.F.; LAZÉRA, M.S.; RESENDE, M.R.; SALMITO, M.A.; SHIKANAI-YASUDA, M.A.; FERREIRA, M.S.; SILVA-VERGARA, M.L.; ANDRADE, N.M.P.; TRABASSO, P.; MENDES, R.P.; MARTINEZ, R.; PONZIO, V. Consenso em criptococose – 2008. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 41, n. 5, p. 524-544, 2008.

87 MUSLIKHAN, Y.; HITAM, W.H.W.; ISHAK, S.R.; MOHTAR, I.; TAKARAN, J. *Cryptococcus* meningitis in an immunocompetent teenage boy presented early with diplopia. *International Journal of Ophthalmology*, v. 3, n. 1, p. 92-94, 2010.

88 MWANZA, J. C.; NYAMABO, L.K.; TYLLESKAR, T.; PLANT, G.T. Neuro-ophthalmological disorders in HIV infected subjects with neurological manifestations. *British Journal Ophthalmology*, v. 88, n. 11, p. 1455-1459, 2011.

89 MYEROWITZ, R.L (Ed.). *The pathology of opportunistic infections with pathogenetic, diagnostic, and clinical correlations*. New York, New York, USA: Raven Press, 1983. p. 145-160.

90 NG, C.W.; LAM, M.S.; PATON, N.I. Cryptococcal meningitis resulting in irreversible visual impairment in AIDS patients - a report of two cases. *Singapore Medical Journal*, v. 41, n. 2, p. 80-82, 2000.

91 NGAMSKULRUNGROJ, P.; SERENA, C.; GILGADO, F.; MALIK, R.; MEYER, W. Global VGIIa isolates are of comparable virulence to the major fatal *Cryptococcus gattii* Vancouver Island outbreak genotype. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 17, n. 2, p. 251-258, 2011.

92 ODOM, J.V.; BACH, M.; BRIGELL, M.; HOLDER, G.E.; MCCULLOCH, D.L.; TORMENE, A.P.; VAEGAN. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Documenta Ophthalmologica*, v.120, n.1, 111-119, 2010.

93 OFNER, S. e BAKER, R.S. Visual loss in cryptococcal meningitis. *Journal Of Clinical Neuro-Ophthalmology*, v. 7, n. 1, p.45-8, 1987.

94 OKUN, E. e BUTLER, W.T. Ophthalmologic complications of cryptococcal meningitis. *Archives of Ophthalmology*, v. 71, n. 52, p. 52-57, 1964.

95 PASSONI, L.F.; WANKE, B.; NISHIKAWA, M.M.; LAZÉRA, M.S. *Cryptococcus neoformans* isolated from human dwellings in Rio de Janeiro, Brazil: an analysis

of the domestic environment of AIDS patients with and without cryptococcosis. *Medical Mycology*, v. 36, n. 5, p. 305-311, 1998.

96 PELPHREY, K.A.; MITCHELL, T.V.; MCKEOWN, M.J.; GOLDSTEIN, J.; ALLISON, T.; MCCARTHY, G. Brain activity evoked by the perception of human walking: controlling for meaningful coherent motion. *Journal of Neuroscience*, v. 23, n. 17, p. 6819-6825, 2003.

97 PERFECT, J.R.; DURACK, D.T.; GALLIS, H.A. Cryptococchemia. *Medicine*, v. 62, p. 98-109, 1983.

98 PERRY, V.H.; COWEY, A. Retinal ganglion cells that project to the superior colliculus and pretectum in the macaque monkey. *Neuroscience*, v. 12, n. 4, p. 1125-1137, 1984.

99 PESSOA, C.C.B.; SILVA, S.H.M.; GOMES, F.S. Produção de fatores de virulência *in vitro* por isolados de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* de origem clínica em Belém, estado do Pará, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 3, n. 2, p. 59-65, 2012.

100 POKORNY, J.; SMITH, V. Psychophysical signatures associated with magnocellular and parvocellular pathway contrast gain. *Journal of the Optical Society of America*, v. 14, n. 9, p. 2477-2486, 1997.

101 POWDERLY, W.G. Cryptococcal meningitis and AIDS. *Clinical Infectious Diseases*, v. 17, n. 5, p. 837-842, 1993.

102 QUINTERO, E.; CASTAÑEDA, E.; RUIZ, A. Environmental distribution of *Cryptococcus neoformans* in the department of Cundinamarca - Colombia. *Revista Iberoamericana de Micologia*, v. 22, n. 2, p. 93-98, 2005.

103 RAUCHWAY, A.C.; HUSAIN, S.; SELHORST, J.B. Neurologic presentations of fungal infections. *Neurologic Clinics*, v. 28, n. 1, p. 293-309, 2010.

104 REGAN, B.C.; REFFIN, J.P.; MOLLON, J.D. Luminance noise and the rapid determination of discrimination ellipses in colour deficiency. *Vision Research*, v. 34, n. 10, p. 1279-1299, 1994.

105 REIS-FILHO, J.B.; MATAS, L.A.; FICHMAN, O.; MORALES, B.C; JULIANO, Y. Estado comparativo do LCR de pacientes com neurocriptococose sem AIDS e com AIDS. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 36, n. 3, p. 225-230, 1994.

106 REX, J.H.; LARSEN, R.A.; DISMUKES, W.E.; CLOUD, G.A.; BENNETT, J.E. Catastrophic visual loss due to *Cryptococcus neoformans* meningitis. *Medicine*, v. 72, n. 4, p. 207-224, 1993.

107 RODRIGUES, A.R. O desenvolvimento de aplicativos de avaliação psicofísica visual em estações de trabalho IBM RISC 6000. Dissertação de Mestre em Ciências. Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas (Área de Concentração Neurociências). Belém, Pará, Brasil: Universidade Federal do Pará, Centro de Ciências Biológicas, 2003. 111 p.

108 RODRIGUES, M.L.; ALVIANO, C.S.; TRAVASSOS, L.R. Pathogenicity of *Cryptococcus neoformans*: virulence factors and immunological mechanisms. *Microbes Infection*, v. 1, n. 1, p. 293-301, 1999.

109 ROZENBAUM, R. e GONÇALVES, A.J.R. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 18, n. 3, p. 369-380, 1994.

110 SALKOWSKI, C.A. e BALISH, E. Pathogenesis of *Cryptococcus neoformans* in congenitally immunodeficient being eathymic mice. *Infection and Immunity*, v. 58, n. 10, p. 3300-3306, 1990.

111 SANTOS, W.R.A.; MEYE, W.R.; WANKE, B.; COSTA, S.P.; TRILLE, L.S.; NASCIMENTO, J.L.; MEDEIROS, R.; MORALES, B.P.; BEZERRA, C.C.F.; MACÊDO, R.C.L.; FERREIRA, S.O.; BARBOSA, G.G.; PEREZ, M.A.; NISHIKAWA, M.M.; LAZÉRA, M.S. Primary endemic *Cryptococcus gattii* by molecular type VGII in the state of Pará, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 103, n. 8, p. 813-818, 2008.

112 SAVUR, S.A. e KULKARNI, U.D. Massive subhyaloidhaemorrhage as a presenting feature of cryptococcal meningitis (CM) in acquired immuno deficiency syndrome (AIDS). *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, v. 5, n. 2, p. 381-383, 2011.

113 SCHULMAN, J.A.; LEVEQUE, C.; COATS, M.; LAWRENCE, L.; BARBER, J.C. Fatal disseminated cryptococcosis following intraocular involvement. *British Journal of Ophthalmology*, v. 72, n. 3, p. 171-175, 1988.

114 SCHROTER, G.P.J.; TEMPLE, D.R.; HUSBERG, B.S.; WEIL, R.; STARZL, T.E. Cryptococcosis after renal transplantation: report of ten cases. *Surgery*, v. 79, n. 3, p. 268-277, 1976.

115 SEATON, R.A.; NARAQI, S.; WEMBRI2, J.P.; WARRELL, D.A. Predictors of outcome in *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* meningitis. *Quarterly Journal of Medicine*, v. 89, n. 6, p. 423-428, 1996.

116 SEATON, R.A.; VERMAL, N.; NARAQI, S.; WEMBRIL, J.L. e WARRELL, D.A. Visual loss in immunocompetent patients with *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* meningitis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 91, n. 1, p. 44-49, 1997a.

117 SEATON, R.A.; VERMAL, N.; NARAQI, N.; WEMBRI, J.L.; WARRELL, D.A. The effect of corticosteroids on visual loss in *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* meningitis.

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 91, n. 1, p. 50-52, 1997b.

118 SHAPLEY, R.M.; PERRY, V.H. Cat and monkey ganglion cells and their visual functions roles. *Trends in Neurosciences*, v. 9, n. 1, p. 229-235, 1986.

119 SHIELDS, J.A.; WRIGHT, D.M.; AUGSBURGER, J.J.; WOLKOWICZ, M.I. Cryptococcal chorioretinitis. *American Journal of Ophthalmology*, v. 89, n. 2, p. 210-218, 1980.

120 SILVA, A.C.V.; SOVANO, R.B.S. *Fatores prognósticos relacionados ao desfecho clínico de pacientes internados com criptococose em um hospital de referência na Amazônia*. 2012. Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina. Belém, Pará, Brasil: Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, 2012.

121 SILVEIRA, L.C.L.; DE MELLO, JR. H.D. Parallel pathways of the primate vision: sampling of the information in the Fourier space by M and P cells. In: CHALUPA, L.M.; FINLAY, B.L. (Eds.) *Development and Organization of the Retina: From Molecules to Function*. New York, New York, USA: Plenum Press, 1998. p. 173-199.

122 SPEED, B. e DUNT, D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clinical Infectious Diseases Journal*, v. 21, n. 1, p. 28-34, 1995.

123 SPINA-FRANÇA, A. Sinalização de processos infecciosos do sistema nervoso. *Revista de Medicina*, v. 61, n. 3/4, p. 32-35, 1977.

124 SPITZER, E.D.; SPITZER, S.G.; FREUNDLICH, L.F. e CASADEVALL, A. Persistence of initial infection in recurrent *Cryptococcus neoformans* meningitis. *Lancet*, v. 341, n. 8845, p. 595-596, 1993.

125 SOLOMON, S.G.; MARTIN, P.R.; WHITE, A.J.R.; TTIGER, L.; LEE, B.B. Modulation sensitivity of ganglion cells in peripheral retina of macaque. *Vision Research*, v. 42, n. 27, p. 2893-2898, 2002.

126 SOMAND, D.; MEURER, W. Central nervous system infections. *Emergency Medicine Clinics of North America*, v. 27, n.1, p. 89-100, 2009.

127 TAN, C.T. Intracranial hypertension causing visual failure in *Cryptococcus* meningitis. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, v.51, n. 7, p.944-946, 1988.

128 TOVEE, M. *Introduction to visual system*. Cambridge, Massachussets, USA: Cambridge University Press, 1996.

129 TRILLES, L.; LAZÉRA, M.S.; WANKE, B.; OLIVEIRA, R.V.; BARBOSA, G.G.; NISHIKAWA, M.M.; MORALES, B.P.; MEYER, W. Regional pattern of the molecular

types of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 103, n. 5, p. 455-462, 2008.

130 VAN HATEREN, J.H.; RUTTIGER, L.; SUN, H.; LEE, B.B. Processing of natural temporal stimuli by macaque retinal ganglion cells. *Journal of Neuroscience*, v. 22, n. 22, p. 9945-9960, 2002.

131 WACHTMEISTER, L. Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal. *Progress in Retinal and Eye Research*, v. 17, n. 4, p. 485-521, 1998.

ANEXO 1



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLO DE MEDICINA TROPICAL
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

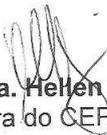
1. **Protocolo:** Nº 021/2009-CEP-NMT/UFPA
2. **Projeto de Pesquisa:** NEUROCRIOCOSE NO ESTADO DO PARÁ: ESTUDO TRANSVERSAL, RETROSPECTIVO, ESTUDO PROSPECTIVO E AVALIAÇÃO SENSORIAL.
3. **Pesquisador Responsável:** Prof. Dr. Luiz Carlos de Lima Silveira
4. **Instituição / Unidade:** NMT/ UFPA
5. **Data de Entrada:** 05/08/2009
6. **Data do Parecer:** 07/12/2010

PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela e, verificou que foram atendidas todas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS. Portanto, manifesta-se pela sua aprovação

Parecer: **APROVADO.**

Belém, 16 de fevereiro de 2011.


Prof. Dra. Hellen Thais Fuzii
Coordenadora do CEP-NMT/UFPA.

Hellen Thais Fuzii
Coordenadora do Comitê de Ética

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

PROJETO: NEUROCRÍPTOCOCOSE NO ESTADO DO PARÁ

ESCLARECIMENTOS DA PESQUISA

Este trabalho busca investigar resultados que possibilitem melhorar o que se sabe sobre a criptococose (meningite causada por fungos) no estado do Pará, visando à descoberta de novos casos no início da doença e reduzindo os casos de morte. Além disso, identificar os principais tipos genéticos dos fungos que causam a doença no Pará, bem como buscar uma relação entre os resultados dos exames com os tipos de casos através do estudo de casos.

Para isso, esse estudo convidará todos os pacientes com meningite causada por fungo confirmada por exame de laboratório, de ambos os sexos e todas as idades para **voluntariamente** realizarem avaliação médica.

Os dados pessoais, obtidos dos médicos e de exame de laboratório serão coletados a partir da revisão dos prontuários (ficha médica) do arquivo médico do HUIBB (DAME). Será realizado ainda exame de vista e de ouvido. Por fim, os causadores da doença (*Cryptococcus sp*) serão isolados e inteiramente caracterizados quanto às características manifestadas (fenótipo) e tipo genético.

O possível desconforto do projeto para a pessoa que será testada está em ela ter que comparecer em média seis vezes a avaliações médicas diferenciadas por exigir tempo e ausência do paciente em outras atividades do dia-a-dia. Para diminuir estes problemas garantimos atestado médico para justificar as possíveis faltas.

Os benefícios para a pessoa que participará voluntariamente da pesquisa é que ela terá uma avaliação médica importante no acompanhamento da doença. Para a ciência, o benefício

será o de contribuir para melhoria da descoberta dos fungos causadores de meningite no estado do Pará, visando a descoberta ainda cedo de casos da doença e redução dos casos de morte. Deixamos claro que as pessoas testadas serão voluntárias (ou seja, não receberão dinheiro e nem serão obrigadas a participar da pesquisa) e poderão desistir em qualquer momento do exame.

Esclarecemos que todos os dados dos pacientes serão usados em uma pesquisa que servirá para a melhoria de métodos de reconhecimento de doenças que acometem o ser humano. Garantimos a privacidade e o anonimato das pessoas testadas no uso dos dados na pesquisa científica.

Responsável: Luiz Carlos de Lima Silveira

End: Av. Generalíssimo Deodoro, 92.

Fone: 3201 6819

Reg. Conselho: CRM-PA 3130

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com a coleta de dados.

Belém, / / .

Assinatura do sujeito da pesquisa ou do responsável

Lacerda, E.M.C.B.

APÊNDICE 2

OBJETIVO DOS TESTES VISUAIS USADOS NESTA PESQUISA

Este estudo foi composto por uma ampla bateria de testes que buscou avaliar diferentes aspectos do sistema visual. Este apêndice busca esclarecer o objetivo de cada teste utilizado nesta pesquisa na tentativa de fazer o leitor vislumbrar qual significado fisiológico e/ ou anatômico de cada análise realizada. Este texto tentará se distanciar da complexidade envolvida em cada técnica e buscará de forma bastante objetiva informar os aspectos mais relevantes de cada teste para o entendimento dessa pesquisa.

1. Refratometria

Avalia o estado de adequação óptica do olho. O erro de refração pode ocorrer devido irregularidades no formato e tamanho do olho e/ou devido opacificação das lentes (Agarwal, 2002a).

2. Avaliação da motilidade ocular

Avalia a integridade da musculatura extrínseca do olho bem como das fibras nervosas envolvidas (Agarwal et al., 2002)

3. Biomicroscopia

Avalia estruturas oculares, desde a pálpebra e cílios, episclera, esclera, conjuntiva, córnea, câmara anterior, íris, corpo vítreo até o fundo de olho (disco óptico, vasos, mácula e retina) (Agarwal, 2002b).

4. Fundoscopia

Avalia a retina e seus componentes: vasos, disco óptico e mácula (Kapoor, 2002).

5. Avaliação da acuidade visual

Avalia qual a máxima frequência espacial distinguível por um sujeito em outras palavras verifica o poder de um indivíduos distinguir um objeto de outro e perceber detalhes finos (Agarwal, 2002c).

6. Teste de ordemamento dos 100 matizes de Farnsworth Munssell (FM100)

Teste usado para avaliar a percepção de cor, mais especificamente diferenças entre matizes nos eixos de confusão de cor verde-vermelho e azul-amarelo (FARNWORTH, 1957).

7. Teste de determinação do limiar de discriminação de cores pelo método Mollon-Reffin (MR)

Teste usado para avaliar a percepção de cor, mais especificamente a discriminação de cromaticidades nos eixos de confusão de cor verde-vermelho e azul amarelo (REGAN *et al.*, 1994).

8. Teste de determinação da sensibilidade ao contraste espacial de luminância (SCEL)

Avalia o limiar de percepção de luminância para diferentes frequências espaciais permitindo gerar uma curva de sensibilidade ao contraste espacial de luminância.

9. Perimetria visual estática automatizada (PVEA)

Avalia a sensibilidade ao contraste de luminância em diferentes pontos do campo visual até 30⁰ de ângulo visual (de acordo com o protocolo usado neste trabalho) permitindo gerar uma ilha de visão (Smythies, 1996).

10. Eletrorretinograma de campo total protocolos de adaptação ao escuro-resposta de bastonetes (ffERG E 0.01).

Avalia a atividade elétrica de células da retina, os registros obtidos por este protocolo apresentam componentes de onda provenientes principalmente da atividade de fotorreceptores bastonetes (MARMOR *et al.*, 2009).

11. Eletrorretinograma de campo total, protocolos de adaptação ao escuro, resposta mista (ffERG E 3.0)

Avalia a atividade elétrica de células da retina, os registros obtidos por este protocolo apresentam componentes de onda provenientes da interação dos fotorreceptores cones e bastonetes (MARMOR *et al.*, 2009).

12. Eletrorretinograma de campo total, protocolos de adaptação ao escuro, resposta mista complementar (ffERG E 10.0)

Avalia a atividade elétrica de células da retina, os registros obtidos por este protocolo apresentam componentes de onda provenientes da interação dos fotorreceptores cones e bastonetes dentro de um protocolo de iluminação que permite uma análise complementar a técnica anteriormente citada (MARMOR *et al.*, 2009).

13. Eletrorretinograma de campo total, protocolos de adaptação ao escuro, potenciais oscilatórios (ffERG POs)

Avalia a atividade elétrica de células da retina, os registros obtidos por este protocolo apresentam componentes de onda provenientes da atividade de células amácrinas, células bipolares, células ganglionares e células de Müller (WACHTMEISTER, 1998).

14. Eletrorretinograma de campo total, protocolos de adaptação ao claro, flicker de 30 Hz (ffERG Flicker)

Avalia a atividade elétrica de células da retina, os registros obtidos por este protocolo apresentam componentes de onda formalmente provenientes da atividade de células bipolares (KONDO e SIEVING, 2001).

15. Eletrorretinograma de campo total, protocolos de adaptação ao claro, resposta de cone (ffERG F 3.0)

Avalia a atividade elétrica de células da retina, os registros obtidos por este protocolo apresentam componentes de onda formalmente provenientes da atividade de fotorreceptores cones (MARMOR *et al.*, 2009).

16. Eletrorretinograma multifocal de 103 hexágonos (mfERG)

Avalia a atividade elétrica global da retina fornecendo uma medida topográfica da retina até 25⁰ de ângulo visual gerando registros com componentes de onda provenientes dos fotorreceptores cones (HOOD *et al.*, 2007).

17. Eletrorretinograma de padrões com reversão de fase (PERG)

Avalia a atividade elétrica da região macular da retina fornecendo registros provenientes da atividade das células ganglionares da retina (HOLDER *et al.*, 2007).

18. Potencial cortical provocado visual de padrões com reversão de fase (VECP)

Avalia a atividade elétrica do córtex visual primário e depende da integridade funcional da visão central e de alguns níveis das vias visuais incluindo olho, retina, nervo óptico, radiações ópticas (HOLDER *et al.*, 2010).