Valéria Duarte Garcia

**O EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VISÃO DE INDIVÍDUOS
COM DIABETES MELLITUS TIPO 1: AVALIAÇÃO PSICOFÍSICA E
ELETROFISIOLÓGICA**

São Paulo

2016

Valéria Duarte Garcia

**O EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VISÃO DE INDIVÍDUOS
COM DIABETES MELLITUS TIPO 1: AVALIAÇÃO PSICOFÍSICA E
ELETROFISIOLÓGICA**

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo para obtenção do grau de
doutor.

Área de concentração: Neurociências e
Comportamento.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dora Fix Ventura.

São Paulo

2016

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo na publicação

Biblioteca Dante Moreira Leite

Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Garcia, Valéria Duarte.

O efeito do exercício físico sobre a visão de indivíduos com diabetes melitus tipo 1: avaliação psicofísica e eletrofisiológica / Valéria Duarte Garcia; orientadora Dora Selma Fix Ventura. -- São Paulo, 2016.

101 f.

Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área de Concentração: Psicologia Experimental) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. Visão de cores 2. Sensibilidade ao contraste 3. Eletrofisiologia 4. Diabetes tipo 1 5. Exercício físico I. Título.

BF241

O efeito do exercício físico sobre a visão de indivíduos com diabetes mellitus tipo1:
avaliação psicofísica e eletrofisiológica

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia
da Universidade de São Paulo
para obtenção do grau de doutor.
Área de concentração: Neurociências
e Comportamento.

Aprovado em _____/_____/_____

Banca examinadora:

Prof. Dr. Dora Fix Ventura.
Instituto de Psicologia – USP

Prof. Dr.

Instituição: Assinatura

Prof. Dr.

Instituição: Assinatura

Prof. Dr.

Instituição: Assinatura

Prof. Dr.

Instituição: Assinatura

Dedico este trabalho aos meus pais.

Agradecimentos

Aos meus pais por todo apoio e incentivo.

À Dora, pelos ensinamentos, paciência e por ter confiado em mim.

À Dra Kallene Summer por examinar os pacientes da pesquisa e pela ajuda incondicional em todos os momentos.

À professora Mirella Gualtieri por ter sido minha maior incentivadora durante toda elaboração da hipótese, análise e discussão deste trabalho.

Ao Prof. Marcelo Costa por toda ajuda estatística, teórica e emocional.

Ao Emerson Bisan por todo profissionalismo e dedicação aos atletas com diabetes tipo 1 e por toda ajuda teórica e prática.

À todos os atletas da Nova Equipe que participaram e divulgaram esta pesquisa.

À ADJ – Brasil pela confiança e divulgação entre seus associados.

A todos do Laboratório da Visão USP – São Paulo, em especial a Cristiane Martins, Leonardo Henriques, Mirella Barboni e Balazs Nagy.

Ao Laboratório de Biologia Vascular da USP – Ribeirão Preto, em especial à Camila André Pereira pelas análises e amizade.

A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez.

(George Bernard Shaw)

Resumo

GARCIA, V. D. O efeito do exercício físico sobre a visão de indivíduos com diabetes melitus tipo 1 : avaliação psicofísica e eletrofisiológica. 2016. 100p. Tese (doutorado). Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

O presente estudo investigou a função visual de pacientes com diabetes tipo 1 atletas e sedentários através de testes psicofísicos e eletrofisiológicos computadorizados de última geração. O objetivo foi investigar possíveis efeitos do exercício físico nas funções visuais. **Materiais e Métodos:** 33 pacientes com diabetes tipo 1, divididos em dois grupos experimentais: diabético atleta ($n = 15$; idade = $33,33 \pm 6,78$; tempo de doença = $16,19 \pm 6,63$) e diabéticos sedentário ($n = 18$ idade = $28,94 \pm 6,04$; tempo de doença = $15,92 \pm 8,46$) e 40 sujeitos controles: controle atleta ($n = 20$; idade = $32,0 \pm 5,61$) e controle sedentário ($n = 20$; idade = $27,05 \pm 5,60$) foram submetidos a exames de: visão de cores e sensibilidade ao contraste – Cambridge Colour Test - CCT; eletroretinograma por padrão reverso – PERG e análises laboratoriais para quantificar óxido nítrico e endotelina – por quimioluminescência e ELISA. As comparações entre os grupos foram feitas através de teste não paramétrico (Teste Kruskal-Wallis). **Resultados:** O grupo Diabético apresentou perdas significativas na amplitude do PERG, na discriminação de cores no eixo protan, área da elipse e nas frequências espaciais avaliadas da função da sensibilidade ao contraste, além de disfunção dos fatores endoteliais comparado ao grupo Controle. O grupo diabético atleta apresentou concentração maior de óxido nítrico comparado ao grupo Diabético sedentário. Não foram encontradas correlações entre os fatores endoteliais e as funções visuais. **Conclusão:** foram encontradas perdas funcionais na avaliação psicofísica e eletrofisiológica de pacientes com diabetes tipo 1. Os achados deste estudo confirmam a hipótese de que as perdas visuais sejam de origem neural pós - receptoral. Aumento na concentração de óxido nítrico encontrado em pacientes diabéticos atletas, confirmam os achados da literatura de que o exercício físico é capaz de aumentar a biodisponibilidade deste fator endotelial. Entretanto esse aumento de biodisponibilidade não se refletiu em recuperação das perdas nas funções visuais, uma vez que não houve correlação entre as alterações dos fatores endoteliais e os resultados da avaliação visual. A conclusão, em resumo, é de que o exercício físico não promoveu proteção dos danos visuais verificados em pacientes diabéticos.

Abstract

GARCIA, V. D. The effect of physical exercise on the vision of type 1 diabetes patients: psychophysical and electrophysiological evaluation.2016. 100p. Thesis (doctoral) – Institute of Psychology, University of São Paulo, São Paulo

The study compared visual functions of sedentary and athlete patients with type 1 diabetes, and respective controls, using computerized psychophysical and electrophysiological tests. Materials and Methods: 33 Patients with type 1 diabetes, divided into two experimental groups: athlete diabetics ($n = 15$; age = 33.33 ± 6.78 ; rate of disease = 16.19 ± 6.63) and sedentary diabetics ($n = 18$ age = 28.94 ± 6.04 ; rate of disease = 15.92 ± 8.46) and 40 control subjects: athlete control ($n = 20$; age = 32.0 ± 5.61) and sedentary control ($n = 20$; age = 27.05 ± 5.60) were subjected to tests of: color vision and contrast sensitivity - Cambridge Colour Test - CCT; pattern electroretinogram – (PERG) and laboratorial analysis of nitric oxide and endothelin – using chemiluminescence and ELISA. The comparisons between groups were made through the nonparametric (Kruskal-Wallis test). Results: compared the control group, the diabetic group showed significant losses (1) in color discrimination in the protan axis and in ellipse area (2) in several spatial frequencies of the luminance spatial contrast sensitivity function; (3) a reduction in PERG amplitude and (4) dysfunction of endothelial factors. The athlete diabetic group showed increased concentration of nitric oxide compared to the sedentary diabetic group. No correlations were found between the endothelial factors and visual functions. Conclusion: losses in psychophysical and electrophysiological functions were found in patients with type 1 diabetes. The findings support the hypothesis that visual losses are due to the post-receptor pathways. Increased nitric oxide concentration found in athlete diabetic patients, confirm the findings of the literature that physical exercise can increase the bioavailability this endothelial factor. However this increase in bioavailability was not reflected in the recovery of losses in visual functions, since there was no correlation between changes in endothelial factors and results of visual assessment. In conclusion, the exercise did not promote protection against visual losses due to diabetes.

Lista de Figuras

Figura 1: Desenhos esquemáticos de um cone (esquerda) e de um bastonete (direita). núcleo é designado por N e as mitocôndrias por M.(Newell,1997).....	17
Figura 2: Faixa do espectro eletromagnético visível para o ser humano (Modificado de: designeredesign.blogspot.com em 23/09/2011).....	18
Figura 3: Ciclo do retineno-rodopsina responsável pela sensibilidade à luz dos bastonetes [Adaptado de Jacob et al 1978].....	19
Figura 4: Esquema ilustrativo das conexões da retina (Newell 1997).....	20
Figura 5: Frequência espacial de uma onda senoidal. Em cima: Frequência espacial alta e contraste alto, no meio, frequência espacial alta e contraste médio, em baixo, frequência espacial baixa e contraste alto. (Acessado de http://www.bilkent.edu.tr/~eozgen/sf_research.html em 01/11/2011).....	22
Figura 6: Exemplo de uma curva de Sensibilidade ao Contraste típica de humano (Souza et al. 2013).....	23
Figura 7: Típica resposta de um eletroretinograma por padrão alternado transiente caracterizada pelos três componentes (N35, P50, N95) (Bach et al. 2013).....	25
Figura 8: Secção de uma parede arterial mostrando que as células endoteliais formam o revestimento interno e estão alinhadas longitudinalmente, a musculatura vascular lisa formam as camadas exteriores e estão alinhadas de forma circular. Pressão (p) é normal à parede do vaso, o que resulta em alongamento na circunferência da parede. O Shear Stress (τ) é paralelo à parede do vaso e é exercido longitudinalmente na direção do fluxo de sangue.(adaptado de Hanh & Schwartz, 2008).....	34
Figura 9: A) Exemplo de estímulo do Cambridge Colour Test. B) Controle remoto modelo CT6 - Cambridge Research Systems.....	43
Figura 10. Grades senoidais verticais em diferentes frequências (Baixa, Média e Alta). Adaptado de Souza et al. 2013.....	44
Figura 11: A) Exemplo de estímulo do PERG. B) Exemplo do posicionamento dos eletrodos durante o PERG.....	44

Figura 12: Valores de limiar (em unidade $u'v'$ $10e4$) para os eixos de confusão protan para o grupos Diabético (DM) e Controle Sedentário (CT).....	50
Figura 13: Valores da área da elipse de discriminação cromática do diagrama CIE, 1976 para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT).....	50
Figura 14: Valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT) para a frequência espacial 0,5 cpg.....	51
Figura 15: Valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT) para a frequência espacial 1 cpg.....	51
Figura 16: Valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT) para a frequência espacial 5 cpg.....	52
Figura 17: Valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT) para a frequência espacial 10 cpg.	52
Figura 18: Valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT) para a frequência espacial 20 cpg.	53
Figura 19: Tempo Implícito do componente N95 do PERG para o grupo Diabético (DM) e Controle (CTS).....	53
Figura 20: Amplitude do componente P50 do PERG para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT).....	54
Figura 21: Amplitude do componente N95 do PERG para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT).....	54
Figura: 22. Valores da porcentagem de Hemoglobina glicosilada Hb A1c (%) para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT).....	55
Figura 23: Valores da concentração de Endotelina ET_1 para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT).....	56
Figura 24: Valores da concentração de Nitrato para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT).....	57
Figura 25: Valores de limiar (em unidade $u'v'$ $10e4$) para os eixos de confusão protan para os grupos Diabético Sedentário (DMS) e Controle Sedentário (CTS).....	57

Figura 26. Valores da área da elipse de discriminação cromática do diagrama CIE, 1976 para os grupos Diabético Sedentário (DMS) e Controle Sedentário (CTS).....	57
Figura 27: Valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para os grupos Diabéticos Sedentários (DMS) e Controle Sedentário (CTS) para a frequência espacial 1cpG.....	58
Figura 28. Amplitude do componente N95 do PERG para os grupos Diabético Sedentário (DMS) e Controle Sedentário (CTS).....	58
Figura 29: Valores da porcentagem de Hemoglobina glicosilada Hb A1c(%) para os grupos Diabético Sedentário (DMS) e Controle Sedentário (CTS).....	59
Figura 30. Valores da área da elipse de discriminação cromática do diagrama CIE, 1976 para os grupos Diabético Atleta (DMA) e Controle Atleta (CTA).....	60
Figura 31: Valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para os grupos Diabético Atleta (DMA) e Controle Atleta (CTA) para a frequência espacial 0,5 cpG.....	60
Figura 32. Amplitude do componente N95 do PERG para os grupos Diabético Atleta (DMA) e Controle Atleta (CTA).....	61
Figura 33: Valores da porcentagem de Hemoglobina glicosilada Hb A1c (%) para os grupos Diabético Atleta (DMA) e Controle Atleta (CTA).....	61
Figura 34: Valores da concentração de Endotelina ET_1 para os grupos Diabético Atleta (DMA) e Controle Atleta (CTA).....	62
Figura 35: Valores da concentração de Nitrato para os grupos Diabético Atleta (DMA), Diabético Sedentário (DMS) e Controle Sedentário (CTS) e Controle Atleta(CTA).....	63
Figura 36: Correlação entre a concentração de nitrato e os valores de sensibilidade ao contraste na frequência espacial 0,5 cpG em escala logarítmica em pacientes do grupo DMS.....	64

Lista de tabelas

Tabela 1. Grupo de pacientes com DM sedentários segundo dados de sexo, idade, acuidade visual, e olho examinado.....	39
Tabela 2. Grupo de pacientes com DM Atletas segundo dados de sexo, idade, acuidade visual, e olho examinado.....	40
Tabela 3. Grupo Controle Sedentário segundo dados de sexo, idade, acuidade visual, e olho examinado.....	41
Tabela 4. Grupo Controle Atleta segundo dados de sexo, idade, acuidade visual, e olho examinado.....	42
Tabela 5. Resumo da análise estatística dos grupos sedentários e atletas.....	65
Tabela 6. Resumo da análise estatística do grupo diabético e controle.....	66

Lista de quadros

Quadro 1: Resumo dos trabalhos relacionados com visão de cores.....	30
Quadro 2: Resumo dos trabalhos relacionados com Sensibilidade ao Contraste....	31
Quadro 3:Resumo dos trabalhos relacionados com PERG.....	32

Sumário

1. Introdução	16
1.1 Visão de Cores	17
1.2 Sensibilidade ao contraste espacial de luminância.....	21
1.3 Atividade elétrica da retina.....	24
1.4 Diabetes mellitus.....	25
1.4.1 Complicações na Diabetes.....	26
1.4.2 Visão de cores,sensibilidade ao contraste, <i>PERG</i> , exercício físico e DM ..	29
2. Justificativa e relevância do tema.....	36
3. Objetivos	37
4 Métodos.....	73
4.1 Participantes	38
4.2 Equipamentos.....	43
4.3 Procedimentos experimentais.....	45
4.4 Análise dos resultados.....	47
5. Resultados	49
6. Discussão	67
6.1 Considerações finais.....	71
7. Referências	73
8. Anexos	89

1.Introdução

O mundo é a construção dos nossos sentidos. Ele é aquilo que vemos, sentimos, cheiramos, tocamos cujo sentido está diretamente ligado à essência daquele que o vivência (Rheingantz *et al.*, 2004). Os órgãos sensoriais são primordiais para a sobrevivência em toda a escala filogenética. Nos seres humanos há constante processamento de informações com o objetivo de aprender ou realizar com sucesso suas ações (Magill, 2000).

Dentre os sistemas sensoriais utilizados, a visão desempenha um papel crucial na regulação de diversas atividades cotidianas como identificar objetos, escrever e se locomover com segurança.

Um aspecto perceptual importante da visão é a discriminação de cores e de contrastes que está amplamente relacionada com algumas necessidades básicas, como a busca de alimentos e detecção de perigo, determinação de profundidade e texturas (Summers *et al.*, 2003; Valberg, 2005). A cor é uma das qualidades mais óbvias e penetrantes do nosso ambiente, interagimos com ela todas as vezes que observamos a cor de um semáforo, escolhemos nossas roupas ou apreciamos uma pintura (Goldstein, 2009). Para algumas espécies, a visão de cores também é fundamental para a sobrevivência, as abelhas, por exemplo, dependem desta visão para localizar o néctar das flores (Coren *et al.*, 1994); para alguns primatas do velho mundo como *Cercopithecus* e *Mandrillus Sphinx* a visão de cores é utilizada na identificação de faces e de genitálias e desempenha um importante papel social além de seleção sexual (Gegenfurtner e Sharpe, 1999). Mas todo nosso envolvimento com a cor que nos foi garantido, tal como acontece com outras habilidades perceptivas, não é plenamente apreciada a menos que percamos nossa capacidade de experiênciá-la. (Goldstein, 2009)

A disfunção na percepção de cores pode ocorrer por diversas causas, sejam elas congênitas (ausência dos pigmentos visuais dos receptores ou absorção alterada) ou adquiridas devido a patologias como: degeneração macular, alterações vasculares da retina, uso de drogas farmacológicas, distrofia retiniana ou ainda por comprometimento óptico como: modificação no cristalino ou diminuição do diâmetro pupilar (Hennelly, 1998).

O Diabetes Mellitus é considerado atualmente uma epidemia mundial e devido as suas complicações microvasculares, também pode estar associada a

diversas disfunções visuais além de deficiência na visão de cores e de contrastes (Dean *et al.*, 1997; Kurtenbach *et al.*, 1999; Ismael e Whitaker, 1998).

1.1 Visão de Cores

A visão de cores é um atributo perceptual decorrente de uma cadeia de eventos neurais, iniciada pela absorção de fótons pelos pigmentos visuais da retina. A faixa do espectro eletromagnético visível para o ser humano está entre aproximadamente 380 e 760 nm. As cores nessa faixa variam do violeta (comprimentos de onda curtos) ao vermelho (comprimentos de onda longos) (Valberg, 2005) (Figura 2).

Os elementos fotossensíveis que convertem energia luminosa em sinais neurais são os cones e os bastonetes (Figura 1). Os cones são responsáveis principalmente pela visão diurna (fotópica), que inclui dentre outras funções, a visão de cores. Os bastonetes são responsáveis principalmente pela visão noturna (escotópica). O olho contém aproximadamente seis milhões de cones e 120 milhões de bastonetes. A maioria dos cones estão concentrados numa pequena área chamada fóvea central contendo somente células do tipo cone. A concentração de cones diminui à medida que se afasta da mácula, enquanto a concentração de bastonetes atinge um máximo a cerca de 4mm da fóvea (Jacob *et al.*, 1990).

Figura1. Desenhos esquemáticos de um cone (esquerda) e de um bastonete(direita). Núcleo é designado por N e as mitocôndrias por M.Fonte:Newell,1997.

Existem três tipos de cones, que são classificados de acordo com a sua sensibilidade às diferentes faixas de comprimentos de onda: curtos, médios e longos. Os cones, cujo pigmento é maximamente sensível na região do vermelho (cones L), são estimulados por comprimentos de onda longos com o pico em 564 nm. Os cones cujo pigmento é maximamente sensível à região do verde (cones M), são estimulados por comprimentos de onda médios com o pico em 534 nm. Por último, cones cujo pigmento é maximamente sensível na faixa do azul (cones S), são estimulados por comprimentos de onda curtos com o pico em 420 nm (Valberg, 2005; Kaiser & Boyton, 1996) (Figura 2).

Figura 2. Faixa do espectro eletromagnético visível para o ser humano. Fonte: Modificado de: designeredesign.blogspot.com em 23/09/2011).

O sistema de transdução de um sinal em qualquer célula sensorial obedece a três princípios: detecção do sinal, amplificação e transmissão do estímulo ao sistema nervoso (Kandel, 2003).

No sistema visual quando a luz atinge a retina, esse processo de transdução se dá através de uma cascata de reações físico-químicas que se inicia com a estimulação dos fotopigmentos dos cones (opsinas) e bastonetes (rodopsinas). A fototransdução em cones é ainda pouco compreendida, no entanto, eles possuem

proteínas de transdução similares à dos bastonetes, sugerindo que o sinal de cones e bastonetes seja semelhante (Hisatomi *et al.*, 2002). A rodopsina, uma combinação entre retineno e uma proteína, a escotopsina é responsável pela transformação da energia luminosa em energia química; tendo a vitamina A como composto químico utilizado nesta síntese. Quando a luz é absorvida pela rodopsina, o retineno muda sua forma de cadeia fechada (forma *cis*) possuindo a propriedade de formar uma combinação estável com a escotopsina, para uma cadeia livre (forma *trans*), a qual possui esta propriedade. Após a exposição a energia luminosa parte da rodopsina é transformada em lumirrodopsina, que devido sua instabilidade é degradada quase que imediatamente em outra substância, a metarrodopsina, que se degrada novamente em retineno e escotopsina. Desta forma, existe um ciclo contínuo: a rodopsina é formada continuamente e decomposta pela energia luminosa. (Jacob *et al.*, 1974). Na figura 3 está representado o ciclo da rodopsina.

Figura 3. Ciclo do retineno-rodopsina responsável pela sensibilidade à luz dos bastonetes Fonte: Adaptado de Jacob *et al.*, 1978.

A troca da conformação *cis* para a *trans* gera uma mudança elétrica na célula fotorreceptora. Essa mudança elétrica do fotorreceptor é caracterizada por uma hiperpolarização da membrana como resposta à luz. A atividade elétrica dos fotorreceptores gera respostas nas células seguintes da retina - as células bipolares e ganglionares, cuja atividade é modulada pelas respostas das células horizontais e amácrinas (Valberg, 2005; Coren *et al.*, 1994). A figura 4 mostra uma ilustração das camadas da retina.

Figura 4. Esquema ilustrativo das conexões da retina (Newell 1997).

Os axônios das células ganglionares convergem para formar o nervo óptico, que é responsável por levar impulsos nervosos até o Núcleo Geniculado Lateral (NGL) do tálamo. Parte das células ganglionares – aquelas que projetam seus axônios para as camadas magnocelulares do NGL – formam uma via neural chamada via magnocelular, cujo sinal está relacionado com detecção de objetos acromáticos em movimentos. Estas células são as células ganglionares parasol. Outras células ganglionares, as células ganglionares anãs (*midget*) projetam seus axônios para as camadas parvocelulares do NGL, formando a via parvocelular, que fornece informações de alta resolução sobre a forma dos objetos baseando-se nos contrastes cromáticos (Livingstone & Hubel, 1984; Coren *et al.*, 1994).

Do NGL, a via óptica tem continuidade nas radiações ópticas que fazem conexão com o córtex visual estriado e pré - estriado ou áreas 17, 18 e 19 de Brodmann. Na área 17 de Brodmann encontramos células que respondem à orientação (movimento e direção) e nas regiões 18 e 19, além da seletividade de orientação existem células que respondem à constância de cor. As células dessas áreas por sua vez, enviam suas projeções para o córtex visual extraestriado de onde

seguem para áreas corticais superiores (Bear *et al.*, 2008; Bruni e Cruz, 2005; Lent 2008; Zeki, 1993).

1.2 Sensibilidade ao Contraste Espacial

A sensibilidade ao contraste espacial é a habilidade visual que nos possibilita a visão de detalhes dos objetos ou cena visual (Campbell & Maffei, 1974), e é frequentemente medida usando-se grades acromáticas ou cromáticas, quadradas ou senoidais. A sensibilidade ao contraste espacial é definida como o inverso da quantidade mínima de contraste necessária para detectar uma grade de uma frequência espacial específica (Cornsweet, 1970). A medida da sensibilidade ao contraste em diferentes frequências espaciais permite gerar a função de sensibilidade ao contraste que é um produto de fatores ópticos e neurais (Green & Campbell, 1965). De forma análoga, pode-se medir sensibilidade ao contraste no domínio temporal.

A percepção de contrastes é fundamental para a visão, pois é um pré-requisito para se perceber texturas e detalhes dos objetos e pode ser usada como indício de profundidade (Campbell & Maffei, 1974). Dirigir um carro sob nevoeiro, por exemplo, é uma condição extrema, na qual se necessita de alta sensibilidade ao contraste (Valberg, 2005). O contraste observado é criado pela diferença em luminância de duas superfícies adjacentes, ou seja, na quantidade de luz refletida destas superfícies. O contraste pode ser medido a partir da fórmula de Michelson que é expressa por:

$$\text{Contraste} = (L_{\text{máx}} - L_{\text{mín}}) / L_{\text{máx}} + L_{\text{mín}}$$

Onde: $L_{\text{máx}}$ é a luminância máxima e $L_{\text{mín}}$ é a luminância mínima do padrão de estímulo (Coren *et al.*, 1994; Valberg, 2005).

O estímulo mais utilizado para medir a sensibilidade ao contraste espacial é a grade senoidal, um padrão de listras claras e escuras definidas em termos da amplitude de contraste e de sua frequência espacial. A aplicação de grades senoidais para análise da sensibilidade ao contraste espacial, começou com os estudos de Schade (1948) e Selwyn (1948).

Frequência espacial é o número de variações de luminância em um determinado espaço. Em uma grade a frequência espacial corresponde ao número de ciclos de alternância entre listras claras e escuras em determinada região do campo visual, e pode ser descrita em ciclos por grau de ângulo visual (cpg). Portanto, quanto mais listras por unidade de área de um padrão, mais alta será a frequência espacial (Figura 5). Frequências altas representam mudanças espaciais abruptas da imagem, tais como bordas, e correspondem aos detalhes finamente texturizados, ao contrário das frequências baixas que correspondem ao contorno mais grosseiro da imagem, como orientação geral e proporção, detalhando assim, sua forma global (DePalma & Lowry, 1962; Campbell & Robson, 1968; Bar, 2004; Schiffman, 2005).

Figura 5. Frequência espacial de uma onda senoidal. Em cima: Frequência espacial alta e contraste alto, no meio, frequência espacial alta e contraste médio, em baixo, frequência espacial baixa e contraste alto. (Acessado de http://www.bilkent.edu.tr/~eozen/sf_research.html em 01/11/2011).

A curva de sensibilidade ao contraste da visão humana medida em experimentos psicofísicos ou eletrofisiológicos tem formato bem definido (figura 6) com sensibilidade máxima nas frequências intermediárias (centro da curva) e atenuações nas frequências baixas e altas (extremidades da curva) (DePalma & Lowry, 1962; Campbell & Robson, 1968). A diminuição nas frequências espaciais baixas é atribuída ao mecanismo de inibição lateral que atenua o gradiente de

contraste nessas frequências (Enroth-Cugell & Robson, 1966; Campbell & Robson, 1968). A diminuição da sensibilidade nas altas frequências é devido tanto ao tamanho dos fotorreceptores na retina, como à limitação do próprio sistema visual que perde resolução uma vez que o contraste diminui com o aumento da frequência espacial (Consweet, 1970; Rovamo *et al.*, 1999).

Figura 6. Exemplo de uma curva de Sensibilidade ao Contraste típica de humano (Souza *et al.*, 2013).

De forma geral, a sensibilidade ao contraste faz uma descrição completa da visão espacial quando comparada aos testes habituais de acuidade visual, fornecendo resposta de como o sistema visual transforma as informações das várias frequências espaciais do estímulo de entrada em estímulo percebido (Oliveira *et al.*, 2006; Santos & Simas, 2001b).

1.3 Atividade elétrica da retina

Os olhos funcionam como órgãos de conversão do estímulo luminoso em sinais elétricos. A eletroretinografia mede as respostas elétricas de várias células da retina incluindo fotorreceptores, bipolares, amácrinas e células ganglionares. Para isso, são utilizados eletrodos fixados na córnea e na pele próximo ao olho. Durante a avaliação, o olho do paciente é exposto a estímulos padronizados e o sinal resultante é apresentado, refletindo a evolução ao longo do tempo e a amplitude do sinal, medidos tipicamente em milissegundos e microvolts respectivamente. Deste modo, métodos eletrofisiológicos permitem explorar diferentes estruturas que contribuem para a condução neural dentro da via visual (Parisi, *et al.*, 1998).

Atualmente, quatro tipos de eletroretinografias estão disponíveis: Eletroretinografia de campo total (*Full Field* ERG); eletroretinografia focal (*Focal* ERG); eletroretinografia multifocal (*Multifocal* ERG) e a eletroretinografia por padrão alternado ou xadrez (*Pattern* ERG - PERG) (Mendonça & Takahashi, 2010), que será abordado neste estudo.

No presente estudo, utilizamos o eletroretinograma por padrão alternado (PERG) que é obtido através de um estímulo padrão *phase-reversing* mantendo-se a iluminação constante. É o registro da resposta da retina a um estímulo como um tabuleiro de xadrez (quadrados brancos e pretos) que se alternam. Os registros do PERG podem ser de dois tipos: Transiente (*Transient*) ou estado estável (*Steady-State*). O eletroretinograma do tipo transiente é obtido com uma frequência baixa, quando os quadrados se alternam com frequência menor que seis vezes por segundos, equivalente a 6Hz. No tipo estado estável é obtido com uma frequência temporal alta, 8Hz. (Bach *et al.*, 2013).

O PERG do tipo Transiente é o mais utilizado como exame padrão, porque permite a separação de três componentes (figura 7). O primeiro componente é negativo e ocorre aproximadamente em 35ms e é chamado de N35, o segundo componente é positivo, ocorre entre 45 a 60ms e é chamado de P50; o terceiro componente é negativo, e ocorre por volta de 90 a 100 ms e é chamado de N95. Acredita-se que a onda N95 se origina da atividade das células ganglionares e a onda P50 reflete a função de células mais distais da retina interna (Hood *et al.* 2005). A amplitude da onda N95 é medida a partir do pico de P50 até o vale de N95, desta maneira a amplitude de N95 inclui a amplitude de N35 mais a amplitude de

P50, ambas em microvolts. Além das amplitudes dos picos, são consideradas também a latência ou tempo implícito que refletem o tempo da resposta para o pico específico (Bach *et al.*, 2013).

A *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* – ISCEV, aconselha um protocolo padrão para obtenção de respostas de boa qualidade para facilitar a comunicação inter-laboratorial. (Bach *et al.*, 2013).

Figura 7. Típica resposta de um eletroretinograma por padrão alternado *transient* caracterizada pelos três componentes (N35, P50, N95) (Bach *et al.*, 2013).

1.4 Diabetes mellitus

Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de distúrbios metabólicos que apresentam níveis elevados de glicose sanguínea devido à produção inadequada da insulina pelas células β do pâncreas e/ou problemas na ação intracelular da insulina.

O DM é um dos maiores problemas mundiais tanto em número de pessoas afetadas, incapacitação física e mortalidade prematura, além dos custos envolvidos com seu tratamento (Silva & Lima, 2002). Estudo recente, Atlas - IDF (*International Diabetes Federation* (2013) revelou que o número de pessoas afetadas pelo diabetes é de 382 milhões em todo mundo. Segundo o mesmo estudo, cerca de 592 milhões de pessoas viverão com diabetes até 2035.

Estima-se que na população brasileira mais de 11,9 milhões de pessoas são portadoras de DM. Isso faz do Brasil o 5º país do mundo com maior prevalência da doença (IDF, 2013). A urbanização dos países em desenvolvimento está associada

a um estilo de vida mais sedentário levando assim, ao aumento na prevalência do DM (Ramachandra *et al.*, 1999).

Embora haja diversos tipos e formas de se classificar a DM, ela tem sido classificada em duas formas principais: Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2. Neste estudo abordaremos somente a DM tipo 1.

O diabetes Mellitus tipo 1 é também conhecida como insulino – dependente (CID 10 – OMS) e tem sua manifestação precoce, acomete principalmente crianças e jovens adultos e é o tipo menos comum, corresponde de 5% a 10% dos casos detectados. Ela é causada por uma reação auto–imune, na qual o sistema de defesa do corpo ataca as células β que produzem insulina (American Diabetes Association, ADA, 2009). Fatores genéticos juntamente com estilo de vida, estão relacionados com o desenvolvimento de DM1.

1.4.1 Complicações na Diabetes

As complicações da DM são divididas em dois grupos: microvascular (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovascular (doença isquêmica cardíaca, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica) (Aroca - Romero *et al.*, 2008).

A retinopatia diabética é considerada uma das mais importantes e lesivas complicações da DM (Fong *et al.*, 2004, Rodrigues *et al.*, 2010, Sharma *et al.*, 2005; Morello, 2007). Ela é caracterizada pela lesão dos capilares retinianos que levam a hipóxia, além de hemorragia retiniana e vítrea na fase avançada. É classificada em Retinopatia Diabética não proliferativa (RDNP), que é caracterizada pelo aumento da permeabilidade vascular e oclusão capilar da retina, e em Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP) que é a fase mais avançada da doença e é caracterizada por neovascularização na retina. Os neovasos quando rompidos, podem levar a perda da visão (Fong *et al.*, 2004).

A retinopatia diabética é uma das maiores causa de perda de visão entre adultos de 20 a 74 anos de idade, e estima-se que a prevalência de retinopatia em pessoas com diabetes esteja de 11 a 45% em todo mundo (IDF 2013).

No *Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic Retinopathy* (WESDR), 3,6% dos pacientes com DM tipo 1 foram considerados cegos e 86% dessa deficiência foi atribuída à retinopatia diabética (Fong *et al.*, 2004).

A incidência de retinopatia diabética é diretamente proporcional ao tempo da doença (Romero-Eroca *et al.*, 2008). Na DM tipo 1, a incidência de algum tipo de retinopatia é de 8% em 3 anos de doença, de 25% em 5 anos, 60% em 10 anos, 80% em 15 e de 100% em 20 anos (WESDR).

A qualidade de vida dos pacientes com retinopatia diabética é gravemente afetada devido à perda da habilidade de realizar tarefas específicas, decorrente da baixa ou ausência de visão, e pelos diversos aspectos emocionais envolvidos (Sharma *et al.*, 2005). A fotocoagulação retiniana com laser ainda é o tratamento de escolha para a retinopatia. No entanto, os resultados visuais e anatômicos são limitados caso não haja controle glicêmico adequado.

A hiperglicemia é a maior responsável por disfunções nas células endoteliais vasculares em pacientes com Diabetes, o que também leva ao desenvolvimento de complicações como: retinopatia, nefropatia e neuropatia (Clemont & Bursell, 2007). Na DM, a disfunção do endotélio vascular é associada com a síntese anormal e ação inadequada dos vasodiladores (Rosen *et al.*, 1996; Johnstone *et al.*, 1993) e aumento da ação dos vasoconstritores (Takagi *et al.*, 1996), resultando na alteração da homeostase desses sistemas. A hiperglicemia pode mediar disfunções nas células endoteliais por diversos mecanismos como: aumento do stress-oxidativo; comprometimento do sistema de relaxamento – Fator óxido nítrico e ativação da via diaciglicerol (DAG)/proteína Kinase C (PKC) (Elliott *et al.*, 1993; Williams *et al.*, 1998).

No presente estudo, abordaremos a ação vasodilatadora do óxido nítrico (através da concentração de nitrato) que é um gás solúvel, altamente lipofílico sintetizado pelas células endoteliais, macrófagos e certo grupo de neurônios do cérebro. É um importante sinalizador intracelular e extracelular, e atua induzindo a guanil ciclase, que produz guanosina monofosfato cíclico (GMP) que tem entre outros efeitos, através da interação com receptores beta 2, promover o relaxamento do músculo liso, resultando nas ações biológicas de vaso e broncodilatação. Abordaremos também, a ação vasoconstritora da endotelina que é um peptídeo responsável pela constrição dos vasos sanguíneos. Sua ação é mantida por mecanismos de equilíbrio modulados pela ação do óxido nítrico, mas quando estão em altas concentrações geram doenças vasculares em diversos órgãos, incluindo coração, a circulação em geral, retina e cérebro (Santiago *et al.*, 2000).

As disfunções nestes mecanismos são identificadas precocemente em pacientes com DM. O efeito vasoconstritor acentuado encontrado em todo o corpo destes indivíduos tem um importante papel na homeostase vascular, o que acarreta uma diminuição no fluxo sanguíneo retiniano, como demonstrado em estudo de Bursell *et al.*, (1996), em que pacientes com DM sem retinopatia apresentaram um fluxo sanguíneo retiniano 32% menor comparados ao grupo controle. Essa diminuição do fluxo sanguíneo pode reduzir nutriente e expor a retina a um nível crônico de hipóxia (Clemont e Bursell, 2007) e ser um indicador precoce de retinopatia diabética (Muir *et al.*, 2012). Outros estudos também encontraram diminuição de fluxo sanguíneo retiniano em pacientes com DM 1. (Burseel *et al.*, 1994; Grunwald *et al.*, 1990; Kawagishi *et al.*, 1995; Burgansky – Eliash *et al.*, 2010, Kunno *et al.*, 1996); embora outros trabalhos tenham encontrado aumento de fluxo sanguíneo (Burgansky – Eliash *et al.*, 2012; Pemp *et al.*, 2010).

O processo de hipóxia retiniana pode ter início na via dos polióis. Nos pacientes com DM o desequilíbrio glicêmico ativa essa via que é responsável em converter glicose em sorbitol; na retina a concentração intracelular de sorbitol resulta em efeitos osmóticos adversos como: aumento do influxo de líquido, alterações na permeabilidade da membrana e principalmente uma diminuição da síntese de óxido nítrico acarretando assim, o início da patologia celular (Bosco *et al.*, 2005).

Além da diminuição do fator endotelial responsável pela vasodilatação a hiperglicemia também está associada ao aumento da secreção de endotelina, que é o mais potente vasoconstritor conhecido (Park *et al.*, 2000; Aguiar *et al.*, 2007).

A hipóxia do tecido retiniano tem sido apontada como a principal causa de redução das funções visuais já detectadas nos primeiros estágios da doença. (Arden 2001, Dean *et al.*, 1997; Fristrom 1998; Harris *et al.*, 1996; Lovasiky & Kergoat 1993).

Em um estudo de 1997, Dean e colaboradores mostraram haver reversibilidade na perda de visão de cores em pacientes com Diabetes tipo 1 com e sem retinopatia diabética após a inalação de oxigênio a 100%; não foram encontradas diferenças no grupo controle após a inalação. Os autores acreditam que este estudo tenha fornecido evidências de que a redução da oxigenação retiniana seja a causa do déficit de visão de cores nesses .

Os efeito da hipóxia também tem sido estudado em diferentes altitudes, autores tem encontrado perdas generalizadas na discriminação cromática sob essas

condições (Tekavcic & Tekavcic 2008; Hovis, Milburn & Nesthus, 2012). Mas que são normalizadas após o retorno a baixas altitudes (Willmann *et al.*, 2010).

1.4.2 Visão de cores, sensibilidade ao contraste, PERG, exercício físico e DM 1

A deficiência na visão de cores decorrente das complicações da DM, tem sido relatada em diversos estudos. Em um estudo realizado por Fong *et al.*, (1999), foi investigada a capacidade de discriminar cores (Farnsworth – Munsell 100-Hue test) de 2701 participantes do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, (ETDRS), e os autores observaram que aproximadamente 50% dos participantes apresentaram deficiência na discriminação de cores.

Hardy *et al.*, (1992) investigaram a capacidade de discriminar cores em 38 pacientes com DM tipo 1 sem retinopatia pelo teste Farnsworth – Munsell 100-Hue test. Os resultados indicaram que os diabéticos tinham deficiência na discriminação de cores, sugerindo que esse resultado não é devido somente às alterações vasculares, mas sim excesso de glicose sangüínea. Diversos estudos também indicaram deficiência na discriminação de cores, tanto em pacientes com DM tipo 1 (Fong *et al.*, 1999; Kurtenbach, 1994; Verroti *et al.*,1995) quanto em pacientes com DM tipo 2 (Banford *et al.*, 1994; Feitosa, 2005; Feitosa, 2010; Fong *et al.*,1999; Gualtieri, 2004 - 2008; Ismael & Whitaker,1998;).

Garcia 2012, também encontrou perdas na visão de cores de 20 pacientes com DM 1 sem sinais clínicos de retinopatia diabética. Os resultados demonstraram diminuição na visão de cores em todos os eixos de confusão (protan, deutan, tritan). O autor sugere que as perdas funcionais encontradas sejam de origem pós – receptoral desencadeada possivelmente pelos efeitos do processo de hipóxia.

O quadro 1 a seguir mostra detalhes dos trabalhos que analisaram o déficit de visão cores em pacientes com DM. Foram utilizadas as bases de dados Pubmed, Scielo, Web of Science e as palavras chaves: *color vision*, *type 1 diabetes*, *Cambridge Color test*.

Quadro 1. Resumo dos trabalhos relacionados com visão de cores.

Autor	Ano	Nº Pacientes	Tipo DM	Retinopatia Diabética	Testes	Resultados
Garcia	2012	20	1	Sem	CCT	Protan/Deutan/Tritan
Shoji et al.	2011	872	2	Sem	Ishihara test D-15 FM-100	Difusa
Feitosa-Santana et al.	2010	31	2	Sem	D-15/CCT	Difusa/Tritan
Gualtieri	2008	67	2	Com e Sem	CCT	Difusa/Tritan
Gualtieri	2004	40	2	Sem	CCT	Difusa
Barton et al.	2004	2701	1 e 2	Com	FM-100	Tritan/Difusa
Ong et al.	2003	510	1 e 2	Com e Sem	TCT	Tritan
Fong et al.	1999	2701	1 e 2	Com e Sem	FM -100	Tritan
Kurtenbach et al	1994	20	1	Com e Sem	FM – 100	Difusa

CCT – Cambridge Color test; FM-100 – Farnsworth – Munsell 100 hue test; D-15 – Farnsworth – Munsell Dichotomous D-15 test; TCT – Tritan contrast threshold.

A diminuição da sensibilidade ao contraste espacial de luminância também tem sido associada a DM. Georgakopoulos *et al.*, (2011) avaliaram a discriminação de contraste em 60 pacientes com Diabetes tipo 1 sem sinais clínicos de retinopatia diabética pelo teste CSV-1000 em quatro frequências espaciais (3, 6, 12, 18). Os autores observaram uma redução da sensibilidade ao contraste em todas as frequências espaciais nos pacientes com DM 1 comparada ao grupo controle, indicando segundo os autores, uma disfunção na retina, nas vias visuais ou em ambas.

Gualtieri (2004) avaliou a discriminação de contraste de 40 pacientes com DM tipo 2 sem sinais de retinopatia. Os resultados mostraram que em média, a sensibilidade ao contraste espacial de luminância para o estímulo acromático nos pacientes com DM foi duas vezes menor comparada à do grupo controle. Outros estudos também encontraram déficit na sensibilidade ao contraste espacial de luminância (Krásný *et al.*, 2006; Dosso *et al.*, 1996; Ghafour *et al.*, 1982; Leo MAS *et al.*, 1992; Sala *et al.*, 1985; Sokol *et al.*, 1985).

Garcia 2012 investigou a sensibilidade ao contraste de 20 pacientes com DM1 nas frequências espaciais 0,2; 0,5; 1; 2; 5; 10; 20. A sensibilidade ao contraste mostrou-se reduzida com diferenças significativas nas frequências espaciais 0,2 e 5 cpq sugerindo um comprometimento retiniano ou nas vias visuais .

O quadro 2 seguir mostra detalhes dos trabalhos que analisaram o déficit da sensibilidade ao contraste em pacientes com DM. Foram utilizadas as bases de dados Pubmed, Scielo, Web of Science e as palavras chaves: *Contraste sensitivity, type 1 diabetes, metropsis*.

Quadro 2. Resumo dos trabalhos relacionados com Sensibilidade ao Contraste

Autor	Ano	Nº Pacientes	Tipo DM	RetinopatiaDiabética	Testes	Resultados
Garcia	2012	20	1	Sem	Metropsis (0,2; 0,5; 1; 2; 5; 10; 20 cpq)	Redução 0,2 e 0,5 cpq
Georgakopoulos et al.	2011	60	1	Sem	CSV-1000 (3,6,12,18cpq)	Redução todas
Krasny et al.	2007	121	1	Com nPro	CSV-1000 (3,6,12,18 cpq)	Redução 6,12,18 cpq
Liska et al.	1999	48	1	Sem	VCTS 6500	Redução todas
Verroti et al.	1998	60	1	Com e Sem	CSV-1000 (3,6,12,18 cpq)	Redução todas
Dosso et al.	1996	30	2	Sem	Grades estacionárias (6,17,27 cpq)	Redução todas

Metropsis - Teste psicofísico computadorizado; CSV -100 – Tabela para medida de sensibilidade ao contraste; VCTS – Vision contrast test system.

O PERG tem sido empregado como método diagnóstico de algumas doenças e estudos sobre DM (Boschi *et al.*, 1989; Trick *et al.*, 1988; Caputo *et al.*, 1990; Falsini *et al.*, 1989; Martinelli *et al.*, 1991; Martinelli *et al.*, 1992; Sartucci *et al.*, 1993; Ventura *et al.*, 2010).

A alteração do PERG mais associada a danos funcionais em pacientes com DM é alteração na latência e na amplitude nos picos avaliados, devido alterações

nas camadas internas da retina. Em um estudo realizado por Parisi *et al.*, (1998) em que 14 pacientes com DM tipo 1 e tempo de doença inferior a 6 meses, foram submetidos ao PERG – transient; os resultados indicaram um aumento de latência nos picos N35 e P50 e diminuição de amplitude em N95. Os autores atribuíram essas alterações ao mau funcionamento das células ganglionares. Essas alterações têm sido relatadas em diversos outros estudos (Parisi *et al.*, 1997; Spoz *et al.*, 2007; Lecleire-Collet *et al.*, 2011; Martinelli *et al.*, 1987). Entretanto, Hardy *et al.* (1995); Coupland (1987) e Lasta *et al.* (2013) não encontraram diferenças nos parâmetros do PERG após avaliar pacientes com DM tipo 1 sem retinopatia diabética.

O quadro 3 a seguir mostra detalhes dos trabalhos que utilizaram o PERG em pacientes com DM 1. Foram utilizadas as bases de dados Pubmed, Scielo, Web of Science e as palavras chaves: *PERG, type 1 diabetes*.

Quadro 3. Resumo dos trabalhos relacionados com PERG

Autor	Ano	Nº Pacientes	Tipo DM	Retinopatia Diabética	Testes	Resultados
Lecleire-Collet et al.	2011	28	1 e 2	Sem RD	PERG	Diminuição amplitude e aumento latência P50 e N95
Spoz et al.	2007	32	1	Sem RD	PERG	Diminuição amplitude e aumento latência N95
Parisi et al.	1998	14	1	Sem RD	PERG	Aumento de latência N35 P50 diminuição amplitude N95
Parisi et al.	1997	42	1	Sem RD	PERG	Aumento latência N35 P50 e diminuição amplitude N95
Hardy et al.	1995	10	1	Sem RD	PERG	Não diferenças significativas
Caputo et al.	1990	42	1	Com e Sem RD	PERG	Dim. de amplitude

RD – Retinopatia Diabética; PERG - Eletroretinografia de padrão reverso; N35 – componente negativo; P50 – componente positivo; N95 – componente negativo.

O exercício físico em geral promove aumento do aporte de oxigênio e substratos energéticos para os músculos em atividade. Esta capacidade de suprir a demanda de oxigênio é determinada pelo maior fluxo sanguíneo, pela quantidade de oxigênio que o sangue pode transportar por litro e pela capacidade dos tecidos em “captar” substratos, por meio de recrutamento de capilares, o que traz benefícios a todo sistema corporal. Isto proporciona uma melhora global na circulação, o que facilita a passagem do sangue pelas artérias sem que haja resistência (Mccardle, 2003; Thompson, 2004).

O exercício físico regular é uma modalidade terapêutica não – farmacológica que tem a capacidade de aumentar a função endotelial de pacientes com diversas patologias como: hipertensão (Higashi et al 1999); síndrome metabólica (Lavrencic et al. 2000) ; riscos cardiovasculares (Lewis et al. 1999) e diabetes mellitus (Maiorana, et al. 2001) . Estes estudos reportaram que o exercício físico, em particular o exercício aeróbico, promove adaptações favoráveis ao funcionamento das células endoteliais vasculares.

O Exercício aeróbico é aquele que produz energia pelo sistema oxidativo. Suas reações ocorrem no nível mitocondrial, sendo possível a produção de ATP (Adenosina Trifosfato), que são moléculas de energia, que são processadas bioquimicamente pelo Ciclo de Krebs e que são utilizadas na contração muscular (McArdle, 2003). Os exercícios que utilizam esta via são aqueles de longa duração e baixa intensidade.

O exercício anaeróbico, aquele que produz energia através do sistema fosfocreatina e glicolítico, que independem da utilização do oxigênio para suas reações bioquímicas, utilizam a fosfocreatina armazenada nos músculos, e substâncias alimentares, como carboidratos (glicose) ou de reserva (glicogênio), para gerar ATP, respectivamente. Os exercícios que utilizam essa via são aqueles de curta duração e alta intensidade. Este tipo de exercício, não tem sido tão eficaz na capacidade de aumentar as funções endoteliais (D’ Avila et al. 2008), comparado aqueles de longa duração (Forjaz et al., 1998).

As adaptações vasculares observadas são causadas por um mecanismo conhecido como “*shear stress*” (figura 8) que é o estímulo físico que a força do sangue exerce sobre a parede das artérias levando assim, a formação de óxido nítrico através dos mecanossensores localizados nas células endoteliais, o exercício físico também leva a diminuição da concentração de endotelina (Ribeiro et al. 2009;

Morawietz et al., 2000; Zago e Zanesco, 2006) tanto em pacientes com DM Tipo 2 (Maiorana et al, 2001, como em DM Tipo 1 (Fuchsjager-Mayri et al., 2002) e também em adultos saudáveis (Maeda et al., 2001) e idosos (Maeda et al. 2003; Guilder et al., 2007) gerando uma vasodilação e um aumento do fluxo sanguíneo.

Figura 8. Secção de uma parede arterial mostrando que as células endoteliais formam o revestimento interno e estão alinhadas longitudinalmente, a musculatura vascular lisa formam as camadas exteriores e estão alinhadas de forma circular. Pressão (p) é normal à parede do vaso, o que resulta em alongamento na circunferência da parede. O Shear Stress (τ) é paralelo à parede do vaso e é exercido longitudinalmente na direção do fluxo de sangue.(adaptado de Hanh & Schwartz, 2008)

Fuchsjager-Mayr e colaboradores (2002) investigaram o efeito de quatro meses de treinamento aeróbico sobre a função endotelial de pacientes com DM tipo 1. O estudo demonstrou que a função endotelial pode ser melhorada através de um treinamento aeróbico regular, levando a um aumento do fluxo sanguíneo na artéria braquial, além de melhora no fluxo da vasculatura ocular constatada através de interferometria a laser. Seeger et al. (2011) também encontraram aumento do fluxo sanguíneo da artéria braquial em crianças com DM tipo 1 após 18 semanas de treinamento aeróbico. Estes dados levaram os autores a concluir que aumentos modestos no nível de atividade física são o suficiente para observar melhoras nas disfunções endoteliais encontradas nesses pacientes. Estudos em animais envolvendo os efeitos do exercício físico sobre a disfunção endotelial também tem

demonstrado efeitos benéficos relacionados ao relaxamento endotelial, tanto em DM1 quanto em DM2 (Delbin e Trask, 2014).

Em síntese, a literatura revisada mostra perdas na visão de cores, em pacientes com DM tipo 1 e 2. Há um corpo de conhecimento solidamente estabelecido para sustentar o presente estudo, mas faltam informações específicas sobre como os aspectos da reversibilidade ou melhora dessas perdas, utilizando especificamente o exercício físico como uma modalidade terapêutica não – farmacológica, poderiam beneficiar pacientes com DM tipo 1, pois não há literatura específica sobre o efeito do exercício físico sobre a visão de cores, sensibilidade ao contraste e função elétrica da retina.

O presente estudo pretende contribuir com dados para diminuir estas lacunas da literatura, partindo da hipótese de que pacientes diabéticos atletas apresentam resultados melhores nos testes de visão de cores sensibilidade ao contraste e eletrofisiológico comparados aos resultados de pacientes diabéticos sedentários. Essa hipótese tem como premissa que o exercício físico aeróbico seja capaz de reverter ou amenizar o déficit de visão de cores detectado em pacientes com DM tipo 1 através da modificação do estado de hipóxia em que esses pacientes se encontram devido ao funcionamento inadequado do sistema vasodilatação/vasoconstrição mediado pelos fatores endoteliais óxido nítrico e endotelina, respectivamente.

2. Justificativa e relevância do tema

Dentre os principais aspectos que apontam para a relevância deste estudo estão:

(i) O grande número de pessoas com disfunções visuais devido as complicações da DM tipo 1;

(ii) A ausência de estudos que avaliem a visão de cores associada ao exercício físico em pacientes com DM tipo 1 sem sinais clínicos de retinopatia diabética proliferativa;

(iii) A possibilidade de prevenção da perda de visão de cores através de uma modalidade não –farmacológica;

3. Objetivos

O presente estudo objetiva investigar os efeitos do exercício físico sobre a visão de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 sem sinais clínicos de retinopatia diabética proliferativa à angiofluoresceinografia e fundoscopia. O diagnóstico e a intervenção precoce poderão ser de grande importância para o tratamento da doença.

Os objetivos específicos são:

- Avaliar a discriminação cromática através do Cambridge Colour Test (CCT);
- Avaliar a sensibilidade ao contraste espacial acromático de luminância;
- Estudar o padrão das respostas eletrofisiológicas na retina desses pacientes através do eletrorretinograma de Padrão Alternado (PERG).
- Avaliar a concentração de nitrato e endotelina sanguínea

4. Métodos

4.1 Participantes:

Participaram do estudo 33 pacientes com diabetes tipo 1 divididos em dois grupos experimentais distintos: Diabéticos Sedentários (DMS - $n = 18$), Diabéticos atletas (DMA - $n = 15$), com média de idade de 28,94 anos ($DP = 6,04$) e 33,3 ($DP = 6,78$) respectivamente. O grupo controle foi composto por 40 sujeitos sem diabetes e sem doenças oculares também divididos em dois: Controles Sedentários (CTS - $n = 20$) e Controles Atletas (CTA - $n = 20$), média de idade de 27,05 anos ($DP = 5,60$) e 32,0 ($DP = 5,61$) respectivamente. Todos os pacientes Sedentários foram classificados de acordo com o IPAQ (*International Physical Activity Questionary*) proposto pela Organização Mundial de Saúde (1998). Os pacientes do grupo Diabéticos Atletas foram selecionados a partir dos seguintes critérios de inclusão: ser atleta praticante de atividade aeróbica (triathlon, ciclismo, corrida), estar treinando no mínimo há dois anos, treinar no mínimo 4 vezes por semana com sessões de no mínimo sessenta minutos cada e ter participado de uma competição no último ano. Esses pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios oftalmológicos: acuidade visual melhor ou igual a 20/30, segundo a tabela de optotipos de ETDRS com a melhor correção óptica para erros refrativos; ausência de opacidade dos meios oculares que comprometam bom desempenho das funções visuais e ausência de tratamentos retinianos anteriores, como fotocoagulação retiniana com laser. Nas tabelas 1 a 4 estão os dados da amostra deste trabalho.

Tabela 1. Grupo de pacientes com DM sedentários segundo dados de sexo, idade, acuidade visual, e olho examinado.

Sujeito	Sexo	Idade (anos)	Acuidade visual	Olho examinado
Diabéticos Sedentários				
AC	24	M	20/20	OD
AB	31	F	20/20	OE
SF	39	M	20/20	OD
PP	26	F	20/20	OD
VB	29	F	20/20	OD
DR	35	M	20/20	OD
SS	28	F	20/20	OD
PC	27	F	20/20	OD
NG	25	F	20/20	OE
BH	25	M	20/20	OD
MB	28	M	20/20	OE
DA	25	F	20/20	OD
FA	23	F	20/20	OE
JB	18	F	20/20	OD
AM	40	F	20/20	OD
MR	38	F	20/20	OD
RS	26	M	20/20	OE
AS	34	F	20/20	OE

M = Masculino, F Feminino, OD = Olho direito, OE = Olho esquerdo

Tabela 2. Grupo de pacientes com DM Atletas segundo dados de sexo, idade, acuidade visual, e olho examinado.

Sujeito	Sexo	Idade (anos)	Acuidade visual (logMAR)	Olho examinado
Diabéticos Atletas				
JM	33	M	20/20	OD
GF	19	M	20/20	OE
EY	38	F	20/20	OE
AC	39	M	20/20	OD
L L	36	F	20/20	OE
DP	34	F	20/20	OD
MD	37	M	20/20	OD
CP	31	F	20/20	OE
BV	38	F	20/20	OE
CB	22	F	20/20	OD
IO	25	F	20/30	OD
AL	42	F	20/20	OE
PW	34	F	20/20	OD
DC	31	M	20/20	OE
EM	41	M	20/20	OE

M=Masculino, F=Feminino, OD= Olho direito, OE=Olho esquerdo.

Tabela 3. Grupo Controle Atleta segundo dados de sexo, idade, acuidade visual, e olho examinado.

Sujeito	Sexo	Idade (anos)	Acuidade visual (logMAR)	Olho examinado
Controles Atletas				
VG	F	29	20/20	OD
TC	M	31	20/20	OD
AA	F	29	20/20	OD
MR	F	34	20/20	OE
PS	M	26	20/20	OD
EM	M	38	20/20	OE
VV	F	31	20/20	OE
TA	F	34	20/20	OE
MT	M	24	20/20	OD
VS	M	24	20/20	OD
KL	F	19	20/20	OE
CF	F	36	20/20	OD
RC	M	29	20/20	OD
DR	M	41	20/20	OE
SO	F	35	20/20	OD
LG	F	38	20/20	OD
LS	F	36	20/20	OE
PL	M	36	20/20	OE
CP	F	34	20/20	OE
VM	M	36	20/20	OD

M=Masculino, F=Feminino, OD= Olho direito, OE=Olho esquerdo.

Tabela 4. Grupo Controle Sedentário segundo dados de sexo, idade, acuidade visual, e olho examinado.

Sujeito	Sexo	Idade (anos)	Acuidade visual (logMAR)	Olho examinado
Controles Sedentários				
MO	F	20	20/20	OD
AV	F	28	20/20	OD
AZ	F	23	20/20	OE
RD	M	26	20/20	OE
FV	M	24	20/20	OE
SG	F	27	20/20	OD
MY	F	26	20/20	OD
S L	F	25	20/20	OD
CM	F	34	20/20	OE
MR	M	36	20/20	OE
PC	F	35	20/20	OE
LO	M	18	20/20	OE
VQ	F	20	20/20	OD
LP	M	18	20/20	OD
CS	M	32	20/20	OD
EH	F	35	20/20	OD
PG	F	32	20/20	OE
LH	M	28	20/20	OD
AG	F	24	20/20	OD
NX	F	21	20/20	OE

M=Masculino, F=Feminino, OD= Olho direito, OE=Olho esquerdo

4.2 Equipamentos

Para a avaliação de discriminação de visão de cores foi utilizado o Cambridge Colour Test Versão 2.0, que é um teste computadorizado que avalia a capacidade discriminativa de cores através de estímulos pseudoisocromáticos (adaptação do “C” de Landolt com um *gap* de 1,25 graus de ângulo visual). Figura 9. O CCT contém dois protocolos de avaliação de cores, o *trivector* (mais rápido), que mede limiares protan, deutan e tritan independentemente, e o *teste de elipses* (mais longo), que gera elipses de MacAdam (Ventura et al., 2003; Moura et al., 2008).

Figura 9. A) Exemplo de estímulo do Cambridge Colour Test. B) Controle remoto modelo CT6.

Para a avaliação da sensibilidade ao contraste foi utilizado o software Metropsis (Cambridge Research Systems), através do método psicofísico de escada para grades senoidais verticais em seis frequências espaciais (0,5; 1; 2; 5; 10; 20 cpg) apresentadas monocularmente. O CCT e o Metropsis foram utilizados pelo sistema Cambridge Research Systems (CRS), em um micro-computador Dell com monitor Sony Multiscan (G-420) com tela de 19 polegadas e resolução de 1280x1024 pixels. A figura 10 mostra o exemplo do estímulo utilizado.

Figura 10. Grades senoidais verticais em diferentes frequências (Baixa, Média e Alta). Adaptado de Souza et al. 2013

A avaliação das respostas eletrofisiológicas da retina foi feita através do eletrorretinograma de padrão reverso pelo sistema RetiPort (Roland Consult, Brandenburg, Alemanha) composto por amplificador e sistema computadorizado de aquisição e processamento de sinais acoplado a um monitor. O eletrodo de registro foi composto por um filamento unipolar (DTL, UniMed Electrode Supplies), a fibra condutiva foi conectada a um fio semelhante ao do eletrodo para o EEG (Dawson, Trick & Litzkow, 1979).

O estímulo consiste em um tabuleiro xadrez preto e branco de alto contraste com uma fixação central. A figura 11 mostra os estímulos (A) e os eletrodos (B) utilizados.

Figura 11. A) Exemplo de estímulo do PERG. B) Exemplo do posicionamento dos eletrodos durante o PERG.

4.3 Procedimentos experimentais

Após a anamnese todos os pacientes foram encaminhados para a avaliação oftalmológica (medida da acuidade visual, pressão intra-ocular, refração, biomicroscopia na lâmpada de fenda e mapeamento da retina) que foi realizada no Instituto de Psicologia pela Dr^a Kallene Summer .

No CCT foram realizados experimentos com o protocolo *Trivector* (que mede limiares de discriminação nos eixos protan, deutan e tritan) e com o Teste das *Elipses* (que gera uma elipse de McAdam). O teste ocorreu em uma sala escura, monocularmente e a três metros do monitor. A tarefa do participante foi identificar a orientação do “C” de Landolt por meio de um controle remoto modelo CT6 do sistema Cambridge Research Systems (Figura 9B) em um método psicofísico de escada. A cromaticidade do “C” se aproximou da cromaticidade do fundo a cada resposta correta e se afastou a cada resposta errada (ou omissão de resposta). A escada foi concluída após seis reversões e o valor de limiar será computado como a média dos valores apresentados nessas reversões.

Na avaliação de sensibilidade ao contraste, o participante teve que identificar uma grade senoidal em um fundo isoluminante, respondendo em um controle remoto modelo CB6, também do sistema Cambridge Research Systems. Se o estímulo estava à direita ou à esquerda. Neste experimento foi utilizado o método psicofísico de escada, no qual os estímulos foram apresentados em ordem sequencial e para cada reversão de contraste computado um valor de limiar. Em seguida iniciaram-se outras séries até chegar a mais uma reversão. O experimento terminou após o registro de oito reversões para cada frequência espacial que encerra a determinação do limiar, computado através da média das oito reversões.

Para o registro do eletrorretinograma de padrão (*PERG*), o paciente passou pelos seguintes procedimentos: limpeza da pele com o gel abrasivo (Nupred, Weaver and company, Estados Unidos), aplicação da pasta condutora (*Ten20* Weaver and company, Estados Unidos) e colocação do eletrodo de registro composto por um filamento unipolar (DTL, UniMEd Electrode Supplies) que foi fixado no canto nasal e no canto temporal do olho examinado, um eletrodo terra colocado na fronte e o eletrodo referência, ambos eletrodo de ouro (Gold cup, Grass Technologies). Após estes procedimentos o paciente foi encaminhado para o monitor de estimulação para o registro dos potenciais elétricos.

Foram coletadas amostras de sangue dos sujeitos para análise dos fatores endoteliais (endotelina e óxido nítrico). As amostras foram coletadas por profissional especializado proveniente do Serviço de Laboratório Clínico do Hospital Universitário da USP (SLC-HU-USP)

As análises para quantificar óxido nítrico e endotelina foram feitas no Laboratório de Biologia Vascular da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto; pela doutoranda Camila André Pereira sob a responsabilidade da Professora Dra Rita de Cássia Tostes Passaglia.

Para a determinação plasmática de nitrato foram realizadas dosagens séricas de nitrato. As amostras de sangue foram coletadas em tubos contendo 500 µl de heparina (10 U/ml) e centrifugadas (1500 rpm, 4°C, 10 minutos) para a obtenção do soro. O soro foi estocado a -70°C até o momento das dosagens de nitrato.

Para as dosagens de NO sérico, procedeu-se a desproteinização de alíquotas de 50 µl das amostras por precipitação, utilizando 100 µl de etanol (95% ou absoluto) a 4°C, seguidas de agitação (15 segundos), e mantidas por 30 minutos no freezer -20°C. Posteriormente, as amostras foram centrifugadas (10000 g, 25°C, 5 minutos) e armazenadas no freezer -20°C para dosagem de nitrato.

A determinação da concentração de nitrato foi feita pela técnica de quimioluminescência, óxido nítrico/ozônio, utilizando um analisador de óxido nítrico (NO) (Sievers® Nitric Oxide Analyzer 280, GE Analytical Instruments, Boulder, CO, USA). Alíquotas de 5 µL foram colocadas na câmara de reação do analisador contendo um agente redutor (0,8% de cloreto de vanádio em HCl 1N a 95°C) que converte nitrato em NO, em quantidades equimolares. O NO foi arrastado para a câmara de quimioluminescência do analisador, reagindo com o ozônio (O₃) e formando dióxido de nitrogênio (NO₂). O NO₂ apresenta-se numa forma instável e tem a capacidade de emitir fótons que se chocam contra uma superfície fotossensível de uma célula fotomultiplicadora. O fóton emitido pela reação é detectado e convertido em sinal elétrico. Essa corrente de elétrons é captada, amplificada e processada por um transdutor analógico-digital, dando origem a um traçado gráfico, em que a área sob a curva gerada (corrente X tempo) corresponde à concentração de nitrato na amostra, utilizando uma curva padrão preparada com nitrato de sódio nas concentrações (5, 10, 25, 50 e 100 µmol). Os valores de nitrato foram expressos em µM.

A concentração de endotelina (ET-1) no soro foi realizada por imunoensaio modificado, ELISA (Endothelin ELISA Kit, Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI). Antes do ensaio foram adicionados 25µl de soro não-específico de camundongo (nº400110) em cada 500µl de amostra de soro. A curva padrão para o imunoensaio foi preparada de acordo com as instruções do “kit”. Foram adicionadas 100µL de conjugado de ET-1 (Endothelin AChE Fab’ Conjugate), do branco e das amostras em cada poço na placa de 96 poços. A microplaca de 96 poços foi coberta com plástico adesivo e incubada à 4°C *overnight*. Após a incubação, o líquido foi removido e a microplaca lavada por 5 vezes com solução tampão. Foram adicionados 200µL do reagente (Ellman’s Reagent) dentro dos poços e a placa, coberta com plástico adesivo novamente, protegida da luz e incubada em temperatura ambiente, em agitador orbital de microplacas por 30 minutos. Na microplaca determinou-se a intensidade de luz emitida (405-420 nm) e, a concentração de ET-1, foi expressa em pg/mL.

4.4 Análise dos resultados

Os dados originais coletados foram organizados em planilhas eletrônicas (Microsoft Excel 2007) e as análises estatísticas foram realizadas no programa Statistica (Statistica 12). Antes de cada análise, a distribuição dos dados foi avaliada através de inspeção gráfica e do teste de Kolmogorov-Smirnov. Foi realizada uma análise de variância não paramétrica Kruskal-Wallis e na análise post-hoc foi utilizado o teste de Neuman-Keus. O nível de significância de 0,05 foi utilizado. O grupo diabético foi comparado ao grupo controle em relação todas as variáveis descritas abaixo; posteriormente divididos em quatro grupos experimentais: diabético sedentário e diabético atleta, controle sedentário e controle atleta. O coeficiente de correlação de *Spearman* foi utilizado para testar a correlação entre cada uma das variáveis.

Os parâmetros considerados em cada teste foram:

- *Visão de cores*: Limiares protan, deutan, tritan e área da elipse. Total 4 valores para cada sujeito;

- *Sensibilidade ao Contraste*: Limiares de discriminação para diferentes frequências espaciais (0,5; 1; 2; 5; 10; 20 cpd). Total de 6 valores para cada sujeito;
- *PERG*: Amplitude e Tempo Implícito de N35, P50, N95 (Figura 6). Total de 5 valores para cada sujeito.
- *Óxido Nítrico*: Ativação da eNOS (enzima da síntese do óxido nítrico). Total de 1 valor para cada sujeito.
- *Endotelina*: Expressão do receptor (ET-B). Total de 1 valor para cada sujeito.
- *Tempo de doença*: Expresso em anos. Total de 1 valor para cada sujeito
- *Hemoglobina Glicada*: Expresso em porcentagem. Total 1 valor para cada sujeito.

5. Resultados

Os dados apresentados a seguir referem-se aos resultados dos testes de visão de cores, sensibilidade ao contraste, PERG, nitrato, endotelina e hemoglobina glicada (Hb) obtidos de 33 pacientes do grupo DM e 40 sujeitos do grupo controle. As análises realizadas mostraram haver diferenças estatísticas para a comparação entre os grupos, no protocolo trivector no eixo protan ($H = 5,55$; $p = 0,018$), e no protocolo das elipses ($H = 9,017$; $p = 0,002$) em que os pacientes do grupo DM apresentaram valores significativamente maiores. No teste de sensibilidade ao contraste, o grupo DM apresentou valores significativamente menores comparado ao grupo CT na frequência espacial de 0,5 cpq ($H = 7,925$; $p = 0,004$), na frequência espacial 1cpq ($H = 7,957$; $p = 0,004$), na frequência 5cpq ($H = 4,840$; $p = 0,027$), na frequência espacial 10cpq ($H = 4,695$; $p = 0,030$) e na frequência espacial 20cpq ($H = 4,528$; $p = 0,033$). No teste eletrofisiológico (PERG), no componente tempo implícito de N95, o grupo DM apresentou valores significativamente maiores ($H = 5,57$; $p = 0,018$), no componente amplitude de P50 apresentou valores significativamente menores ($H = 7,03$; $p = 0,008$) assim como na amplitude de N95 ($H = 3,792$; $p = 0,050$) comparado ao grupo CT. Os pacientes diabéticos apresentaram valores significativamente maiores nos testes de ET- 1 ($H = 6,74$; $p = 0,009$), no teste de nitrato ($H = 4,04$; $p = 0,044$) e no teste de Hb ($H = 41,26$; $p < 0,001$). As figuras de 12 a 24 referem-se a esses resultados.

Figura 12. Valores de limiar (em unidade $u'v$ 10^4) para os eixos de confusão protan para o grupos Diabético (DM) e Controle Sedentário (CT).

Figura 13. Valores da área da elipse de discriminação cromática do diagrama CIE, 1976 para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT).

Figura 14: Valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para o grupo Diabéticos (DM) e Controle (CT) para a frequência espacial 0,5 cpd.

Figura 15: Valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT) para a frequência espacial 1 cpd.

Figura 16: Valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT) para a frequência espacial 5 cpd.

Figura 17: Valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT) para a frequência espacial 10 cpd.

Figura 18: Valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT) para a frequência espacial 20 cpd.

Figura 19. Tempo Implícito do componente N95 do PERG para o grupo Diabético (DM) e Controle (CTS).

Figura 20. Amplitude do componente P50 do PERG para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT).

Figura 21. Amplitude do componente N95 do PERG para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT).

Figura: 22. Valores da porcentagem de Hemoglobina glicosilada Hb A1c (%) para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT).

Figura 23: Valores da concentração de Endotelina ET_1 para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT).

Figura 24: Valores da concentração de Nitrato para o grupo Diabético (DM) e Controle (CT).

Os dados apresentados a seguir referem-se aos resultados dos testes de visão de cores, sensibilidade ao contraste, PERG, nitrato, endotelina e hemoglobina glicada (Hb) obtidos de 33 pacientes do grupo DM divididos em dois grupos experimentais distintos: Diabético Sedentário (DMS), $n = 18$; e Diabético Atleta, $n = 15$, e de 40 sujeitos do Grupo Controle também divididos em dois grupos: Controle Sedentário (CTS), $n = 20$; Controle Atleta (CTA), $n = 20$. As análises realizadas mostraram haver diferenças estatísticas para a comparação entre os grupos DMS e CTS, para o CCT, no protocolo trivector no eixo protan ($H = 4,03$; $p = 0,044$), e no protocolo das elipses ($H = 4,55$; $p = 0,032$) em que os pacientes do grupo DMS apresentaram valores significativamente maiores. No teste de sensibilidade ao contraste, o grupo DMS apresentou valores significativamente menores comparado ao grupo CTS na frequência espacial de 1 cpd ($H = 5,20$; $p = 0,022$). No teste eletrofisiológico (PERG), no componente amplitude de N95, o grupo DMS apresentou valores significativamente menores ($H = 3,74$; $p = 0,05$), comparado ao grupo CTS. No teste de Hb, o grupo DMS apresentou valores significativamente maiores do que o grupo CTS ($H = 18,46$; $p = 0,001$). As figuras de 25 a 29 referem-se a esses resultados.

Figura 25. Valores de limiar (em unidade $u'v$ $10e4$) para os eixos de confusão protan para os grupos Diabético Sedentário (DMS) e Controle Sedentário (CTS).

Figura 26. Valores da área da elipse de discriminação cromática do diagrama CIE, 1976 para os grupos Diabético Sedentário (DMS) e Controle Sedentário (CTS).

Figura 27: Valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para os grupos Diabéticos Sedentários (DMS) e Controle Sedentário (CTS) para a frequência espacial 1cp.

Figura 28. Amplitude do componente N95 do PERG para os grupos Diabético Sedentário (DMS) e Controle Sedentário (CTS).

Figura 29: Valores da porcentagem de Hemoglobina glicosilada Hb A1c(%) para os grupos Diabético Sedentário (DMS) e Controle Sedentário (CTS).

Na comparação feita entre os grupos atletas, DMA apresentou valores significativamente maiores que o grupo CTA, no CCT, no protocolo das elipses ($H = 4,48$; $p = 0,034$), no teste de Hb ($H = 21,98$; $p < 0,001$) e no teste de ET-1, ($H = 4,50$; $p = 0,033$). No teste de sensibilidade ao contraste o grupo DMA apresentou valores significativamente menores nas frequências espaciais 0,5cpG ($H = 4,69$; $p = 0,030$). No teste eletrofisiológico, na amplitude do componente N95 do PERG ($H = 4,77$; $p = 0,028$). As figuras de 30 a 34 referem-se a esses resultados.

Figura 30. Valores da área da elipse de discriminação cromática do diagrama CIE, 1976 para os grupos Diabético Atleta (DMA) e Controle Atleta (CTA).

Figura 31: Valores de sensibilidade ao contraste espacial de luminância para os grupos Diabético Atleta (DMA) e Controle Atleta (CTA) para a frequência espacial 0,5 cp/g.

Figura 32. Amplitude do componente N95 do PERG para os grupos Diabético Atleta (DMA) e Controle Atleta (CTA).

Figura 33: Valores da porcentagem de Hemoglobina glicosilada Hb A1c (%) para os grupos Diabético Atleta (DMA) e Controle Atleta (CTA).

Figura 34: Valores da concentração de Endotelina ET₁ para os grupos Diabético Atleta (DMA) e Controle Atleta (CTA).

Na comparação feita entre os grupos DMA e DMS, foram encontradas diferenças significativas apenas nos resultados do teste nitrato ($H = 5,77$; $p = 0,016$); o grupo DMA apresentou valores maiores do que o grupo sedentário. Ver figura 21. Na comparação entre os grupos CTA e CTS, não foram encontradas diferenças significativas nos testes avaliados.

Figura 35: Valores da concentração de Nitrato para os grupos Diabético Atleta (DMA), Diabético Sedentário (DMS) e Controle Sedentário (CTS) e Controle Atleta (CTA).

A análise estatística de Spearman mostrou haver correlação positiva apenas entre a concentração de nitrato e os valores da sensibilidade ao contraste na frequência espacial 0,5 cpg nos resultados do grupo DMS ($r = 0,44$; $p = 0,001$). Para as demais variáveis não foram encontradas correlações. Ver figura 22.

Figura 36: Correlação entre a concentração de nitrato e os valores de sensibilidade ao contraste na frequencial espacial 0,5 cpd em escala logarítmica em pacientes do grupo DMS.

As tabelas 5 e 6 resumem os resultados das análises estatísticas feitas para as comparações entre o grupo experimental e controle, bem como para as condições atletas e sedentários.

Tabela 5. Resumo da análise estatística dos grupos sedentários e atletas

DMS e CTS		
	H	P
Protan	4,03	0,044
Elipse	4,55	0,032
Sensibilidade ao contraste (1cpG)	5,20	0,022
Amplitude N95	3,74	0,05
Hb (%)	18,46	p < 0,001
DMA e CTA		
Elipse	4,48	0,034
Sensibilidade ao contraste (0,5 cpG)	4,69	0,030
Amplitude N95	4,77	0,028
Hb (%)	21,98	p < 0,001
ET – 1	4,50	0,030
DMA e DMS		
Nitrato	5,77	0,016

DMS - Diabéticos Sedentários; CTS - Controle Sedentário; DMA – Diabético Atleta; CTA – Controle Atleta; RRD - Reclassificado com Retinopatia Diabética; RSRD - Sem Retinopatia Diabética.

Tabela 6. Resumo da análise estatística do grupo diabético e controle.

DM x CT		
	H	P
Protan	5,55	0,018
Elipse	9,01	0,002
Sensibilidade ao contraste (0,5cpg	7,92	0,004
Sensibilidade ao contraste (1cpg)	7,95	0,004
Sensibilidade ao contraste (5cpg)	4,84	0,027
Sensibilidade ao contraste (10cpg)	4,69	0,030
Sensibilidade ao contraste (20cpg)	4,52	0,033
Tempo implícito N95	5,57	0,018
Amplitude N95	7,03	0,008
Amplitude P50	3,79	0,050
Hb	41,26	< 0,001
ON	6,74	0,009
ET – 1	4,04	0,044

DM – Diabéticos; CT - Controle

6. Discussão

A avaliação de funções visuais por métodos psicofísicos e eletrofisiológicos revelou valores alterados no grupo DM comparados ao grupo CT e nas comparações feitas entre os grupos DMA, DMS e os grupos CTS e CTA.

No CCT Trivector os limiares de discriminação cromática no eixo protan do grupo DM estava elevados, comparados ao grupo CT, indicando menor capacidade discriminativa. No protocolo das elipses do CCT, o desempenho dos grupos DM comparado ao do grupo CT também mostrou perda visual - as elipses dos pacientes tinham área significativamente maior que as dos controles, o que demonstra uma pior discriminação de cores uma vez que a elipse delimita a região ao redor da cor de fundo, em que não há discriminação de cor. Esses prejuízos funcionais também foram observados na comparação entre DMA e DMS e seus controles.

Alterações de discriminação de cores já foram descritas anteriormente em pacientes diabéticos: alguns trabalhos sobre discriminação cromática em diabéticos também encontraram perdas funcionais tanto em pacientes com DM tipo 1 (Kurtenbach et al., 2015; Garcia, 2012, Giusti, 2001; Lombrail et al., 1984) quanto em pacientes tipo 2 (Gella et al.; 2015; Feitosa-Santana et al., 2010, Andrade et al.; 2014; Radwan et al., 2015).

Entretanto, parte dos estudos encontraram perdas no eixo tritan (Ayed et al., 1990; Barton et al., 2004; Fong et al., 1999; Ismael e Whitaker, 1988; Kurtenbach et al., 1994; Ong et al., 2003; Rockett et al., 1987; Roy et al., 1986; Tregear et al., 1997), embora o trabalho de Garcia, 2012 tenha encontrado perdas difusas em pacientes com DM tipo 1 comparado a controles.

Existe um grande questionamento se a origem da perda de discriminação ocorre no nível pré-receptoral, causada pelo possível amarelecimento precoce do cristalino nos pacientes com DM (Lutze e Bresnick; 1991); no nível rezeptoral, em que a perda de discriminação cromática é atribuída a uma diminuição na densidade ou anormalidade na fototransdução efetuada pelos fotorreceptores, principalmente nos cones S (Cho et al 2000; Holopigian et al. (1999), Elsner et al., 1997 ; Bresnick e Palta 1987); ou finalmente, se as perdas visuais ocorrem no nível pós - rezeptoral, em que o distúrbio estaria nas camadas internas da retina.

As evidências para a confirmação da hipótese pós - rezeptoral partem de estudos eletrofisiológicos que encontraram redução de amplitude e aumento de

latência além de alterações nos potenciais oscilatórios presentes na onda B do eletrorretinogramas de campo total (Onozu et al., 2003; Bronson-Castain et al., 2012), em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2. As origens das anormalidades elétricas da retina não são totalmente conhecidas, mas acredita-se que possam estar relacionadas com atividades sinápticas das células amácrinas, bipolares e ganglionares (Wachtmeister, 1998). Estudos histológicos, com polimetria a laser para medida da espessura da camada de fibras nervosas e de Tomografia por Coerência Óptica (OCT) que tem a função de analisar detalhes anatômicos da retina e nervo óptico, tem demonstrado uma diminuição da espessura da camada das células ganglionares em pacientes com DM (Kerrigan et al 1997; Oshitari et al, 2008; Dijk al., 2010), a apoptose dessas células pode ocorrer antes das mudanças morfológicas indicativas de retinopatia diabética (Timothy e Barber, 2008), o que explicaria a existência de alterações funcionais também em pacientes com DM sem sinais clínicos de retinopatia diabética

Nossos resultados demonstraram diferenças estatisticamente significantes no tempo implícito do componente N95 do PERG de pacientes do grupo diabético, os quais apresentaram maior tempo implícito em comparação ao grupo controle. Foram encontradas também diferenças significativas na amplitude dos componentes P50 e N95, em que os pacientes do grupo diabético apresentaram amplitudes menores que as do grupo controle. Na comparação feita entre os grupos DMA e DMS e seus respectivos controles, os diabéticos também apresentaram amplitude reduzida no componente N95. Esses resultados refletem comprometimento de células mais distais da retina interna além da atividade das células ganglionares. Nossos achados estão em conformidade com outros estudos que também encontraram alterações no tempo implícito e amplitude de P50 e N95 em pacientes com DM1 (Prager et al, 1990, Epöz, et al, 2007; Caputo et al., 1990), embora o estudo de Arden *et al.*, (1986) não tenha encontrado alteração no tempo implícito em pacientes diabéticos. De forma geral, esses resultados apoia a hipótese de que as perdas visuais seriam de origem neural pós – receptoral. Estudos em animais também têm demonstrado acelerada perda de células ganglionares refletida em significantes alterações nas respostas do PERG em pouco tempo de doença; tanto em modelos com DM1 (Kern et. al, 2010) quanto em modelos com DM2 (Yang et al 2015).

Na medida da função de sensibilidade ao contraste espacial de luminância os pacientes do grupo DM apresentaram pior desempenho nas frequências espaciais 0,5; 1; 5; 10; 20cp/g comparado ao grupo controle. Já na comparação entre DMS e CTS foi encontrada sensibilidade reduzida apenas na frequência espacial 1cp/g e na comparação feita entre os grupos DMA e CTA foi encontrada diminuição na sensibilidade ao contraste na frequência espacial 0,5cp/g. Este achado está em conformidade com outros estudos que também encontraram déficit de sensibilidade ao contraste espacial de luminância. (Georgakopoulos et al. 2011, Dosso et al. 1996, Ghafour et al. 1982; Krasny et al. 2007; Leo MAS et al. 1992; Liska e Dostálek, 1999; Liska 1999; Sala et al. 1985; Urban et al. 1999) embora Sokol (1985) tenha encontrado sensibilidade ao contraste dentro da normalidade em pacientes com DM tipo 1. O déficit da sensibilidade ao contraste espacial pode estar relacionado a comprometimento retiniano, a comprometimentos das vias visuais ou a ambos. O sistema magnocelular é responsável pela sensibilidade espacial em frequências baixas (Merigan and E&in, 1986; Merigan and Maunsell, 1990; Souza et al., 2007) portanto, é possível que as disfunções nas células ganglionares detectadas pelo PERG estejam relacionadas às células ganglionares do tipo M. Entretanto, os resultados encontrados nas frequência intermediárias e altas também indicam um comprometimento difuso, que não afeta exclusivamente uma única via.

Nossos resultados também demonstraram diferenças significativas na concentração de endotelina (ET – 1). O grupo DM mostrou valores estatisticamente maiores de concentração de endotelina comparados ao grupo CT. Esta diferença também ocorreu na comparação entre o grupo DMA e CTA. Esses achados estão em conformidade com outros estudos que encontraram aumento de concentração de endotelina tanto em pacientes com DM1, quanto em pacientes com DM2. (Takahashi et al. 1990; Scheneider et al., 2002; Ferri et al.; 1995). Este aumento da endotelina acarreta uma vasoconstrição acentuada que tem sido relacionada com processos de aterosclerose e uma maior prevalência de doenças cardiovasculares (Ak *et al.* 2001; Amarante *et al.*, 2007; Laakso & Lehto, 1997), além dos mecanismos moleculares responsáveis pelo desenvolvimento de doenças microvasculares e retinopatia diabética (Bursell *et al.*, 1995).

Na análise de nitrato os pacientes do grupo DM apresentaram valores maiores do que o grupo CT, o que vai contra os achados da literatura que demonstra que a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico está alterada tanto em pacientes

com DM1 (Johnstone *et al.*, 1993; Elliot *et al.*,1993) como em pacientes com DM2 (Williams *et al.*, 1996). Como os pacientes deste estudo são insulino dependentes e é conhecido o fato de que a insulina tem uma importante ação vascular, estimulando a produção de óxido nítrico e endotelina pelo endotélio (Muniyappa et a. 2007; Begun et al.; 1998; Trovati et al.; 1995; Libby & Ridker, 2002), o uso de insulina pelos pacientes explicaria seus valores aumentados. Mas vale a pena ressaltar, que a insulina ativa também a produção de endotelina (Libby & Ridker, 2002; Cardilo *et al.*, 1999) que induz a expressão de complexos enzimáticos: como a NADPH-oxidasas. Este complexo é um dos responsáveis pela produção de espécies reativas levando a ao processo de estresse oxidativo; que é definido como um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, em favor dos oxidantes. O Estresse oxidativo, por sua vez, interfere na síntese do óxido nítrico, fazendo com que não seja produzido óxido nítrico e sim, superóxido (Shinozaki et al., 200), modificando toda sua ação vasodilatadora. Muitas vezes não há diminuição dos níveis de óxido nítrico e sim aumento da sua biodegradação, reduzindo sua biodisponibilidade (Bahia *et al.* 2006). Portanto, a alta concentração de nitrato encontrada nos pacientes DM não indica bom funcionamento vascular, tendo em vista, que sua ação está reduzida pela ação da endotelina que é um marcador biológico de disfunção endotelial em pacientes com DM (Vinik et al., 2001; Nomura et al., 2000).

O aumento da concentração de nitrato em pacientes diabéticos indica o efeito vasoprotetor do exercício. Isso ocorre possivelmente pelo mecanismo conhecido como “*shear stress*” descrito anteriormente, que é o estímulo físico que a força do sangue exerce sobre a parede das artérias levando assim, a formação de óxido nítrico através dos mecanossensores localizados nas células endoteliais (Ribeiro et al. 2009; Morawietz et al., 2000; Zago e Zanesco, 2006; Maiorana et al, 2001, Fuchsjager-Mayri et al., 2002 Maeda et al., 200) que é responsável pela vasodilação e melhora da circulação sanguínea. Além disso, o exercício físico regular pode fortalecer as defesas antioxidantes e diminuir o stress oxidativo (Alessio e Goldfarb 1988, Sen *et al.* 1992, Atalay *et al.* 1996) causado pelo efeito da endotelina (Creager et al., 2003), e restabelecer a homeostase vascular.

6.1 Considerações finais

Na comparação dos pacientes diabéticos com os controles pudemos observar alterações vasculares sendo um indicativo do quadro de saúde geral dos pacientes, que a longo prazo pode ter impacto sobre sua saúde visual.

Tínhamos como hipótese que pacientes diabéticos atletas apresentassem resultados melhores nos testes de visão de cores, sensibilidade ao contraste e eletrofisiológico comparados aos resultados de pacientes diabéticos sedentários. A hipótese tinha como premissa que o exercício físico aeróbico fosse capaz de reverter ou amenizar o déficit de visão de cores detectado em pacientes com DM tipo 1 através da modificação do estado de hipóxia em que esses pacientes se encontravam devido ao funcionamento inadequado do sistema vasodilatação/vasoconstrição mediado pelos fatores endoteliais avaliados no estudo. Embora tenhamos obtido resultados significativos que pacientes diabéticos atletas apresentam maior concentração de nitrato e isso estaria relacionado com uma melhora no quadro de hipóxia, essas modificações não foram correlacionadas e não tiveram impacto sobre as funções visuais avaliadas no presente estudo.

O presente estudo apresentou uma limitação importante que foi a falta de controle sobre a intensidade de treinamento que cada atleta realizava no seu cotidiano. Outra limitação foi a dificuldade de realização da angiofluoresceinografia em toda amostra, o que impediu um diagnóstico mais preciso.

Entretanto, o estudo foi inovador no sentido de relacionar fisiologia do exercício e desempenho visual de pacientes com diabetes tipo 1.

Conforme discutido acima, o fato de serem insulino dependentes pode ter sido contrario a uma ação protetora do exercício, o que sugere q esses efeitos poderiam ser encontrados em pacientes com DM2.

7. Conclusões

- Os pacientes com DM tipo 1 apresentaram perdas na discriminação cromática, sensibilidade ao contraste espacial de luminância, atividade elétrica da retina e disfunção de fatores endoteliais.
- O prejuízo na visão de cores foi no eixo protan e elipse
- A redução na sensibilidade ao contraste espacial de luminância ao contraste ocorreu nas frequências espaciais baixas, médias e altas, não afetando a acuidade visual;
- Alteração na função da retina medida pelo PERG mostrou diminuição de amplitude para o componente N95 e aumento do tempo implícito do componente P50, o que reflete prejuízo nas células ganglionares e de células mais distais da retina interna .
- Aumento da concentração de endotelina, indicativo de disfunção nas células endoteliais vasculares;
- Aumento na concentração de nitrato em pacientes atletas, possivelmente pelo mecanismo de “*shear stress*”.
- O exercício físico não apresentou efeito sobre as funções visuais avaliadas.

8. Referências

- Alessio HM, Goldfarb AH. Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise: adaptative response to training. *J Appl Physiol*. 1988; 64: 1333-6
- Ak G, Buyukberber S, Sevinc A, Turk HM, Ates M, Sari R, Savli H, and Cigli A. 457 The relation between plasma endothelin-1 levels and metabolic control, risk factors, 458 treatment modalities, and diabetic microangiopathy in patients with Type 2 diabetes 459 mellitus. *J Diabetes Complications* 15: 150-157, 2001.
- Aguiar, L. G.K.; Villela N. R.; Bouskela (2007). A microcirculação no diabetes: Implicações nas complicações crônicas e tratamento da doença. *Arv. Bras. Endocrinol Metabol*, 204-211.
- Amarante, R. D. M; Castro, R; Lage, A. V; Cisterna, J. R.(2007). Diabetes Mellitus como fator de risco na aterogênese. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*; 52(3): 87-93
- American Diabetes Association. Disponível em: <<http://www.diabetes.org/>>. Acesso em: 28 de Abril 2009.
- Arden, G. B. (2001) The absence of diabetic retinopathy in patients with retinitis pigmentosa Implications for pathophysiology and possible treatment *Br J Ophthalmol* ,85,366-370.
- Arden, G.B., Hamilton, A.M.P., Wilson – Holt, J.; Ryan, S., Yudkin, J. S. YUDKIN, J.S.; Kurtz,(1986). A.Pattern electroretinograms become abnormal when background diabetic retinopathy deteriorates to a pre-proliferative stage: possible use as a screening test. *Br J Ophthalmol*, v.70, p.330-335,
- Arden, G.B; Sivaprasad, S.(2011). Hypoxia and oxidative stress in the causation of diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev*. 7, 291-304.
- Atlas - IDF (International Diabetes Federation -2011).Disponível em <http://www.idf.org/diabetesatlas/news>.Acesso 20 de de abril 2011).
- Alpern M. (1971).Rhodopsin kinetics in the human eye. *J. Physiol.*;217:447-471.
- Andrade , L.C.O; Souza, G.S.; Lacerda, E MCB ; Nazima, M.T.S.T.; Rodrigues, A. R. Otero, L. M.; Pena , F.P.S.; Silveira,L.C.L.; Côrtes, M. I. T (2014). Influence of retinopathy on the achromatic and chromatic vision of patients with type 2 diabetes. *BMC Ophthalmology*; 14:104
- Aroca-Romero, P.; Fernández-Balart, J.; Bernaldiz-Baget, M.; Martinez-Salcedo, I.; Méndez-Marín, I.; Salvat-Serra, M.; Buil-Calvo, J.A.(2008). Changes in the diabetic retinopathy epidemiology after 14 years in a population of type 1 and 2 diabetic patients after the new diabetes mellitus diagnosis criteria and a more strict control of the patients. *Journal diabetes and its Complications*.

Ayed, S.; Jeddi, A.; Kallal, Z. (1990). Diabetes and color vision disorder detected by the Farnsworth 100 Hue test Diabetic dyschromatopsia. *J Fr Ophthalmol*. 13 506-10.

Bach, M.; Brigell, M. G.; Hawlina, M.; Holder, G. E.; Johnson, M. A.; McCulloch D. L.; Meigen, T.; Viswanathan, S. (2013). ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG):2012 update. *Doc Ophthalmol*; 126:1-7.

Banford, D.; North, R.V.; Dolben J.; Butler, G.; Owens, D.R. (1994). Longitudinal-study of visual functions in young insulin-dependent diabetics. *Ophthalmic and Physiological optics*, 14, 339-346.

Barboni, M. T. S. Estudo eletrofisiológico e psicofísico em indivíduos intoxicados por vapor de mercúrio (2007). Dissertação de mestrado. Instituto de Psicologia. Universidade de São paulo.

Barton, F. B.; Fong, D. S.; Knatterud, G. L. (2004). Classification of Farnsworth-Munsell 100-hue test results in the early treatment diabetic retinopathy study. *American Journal of Ophthalmology*, 138, 119-124.

Begum N, Ragolia L, Rienzie J, McCarthy M, Duddy N 1998 Regulation of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 induction by insulin in vascular smooth muscle cells. Evaluation of the role of the nitric oxide signaling pathway and potential defects in hypertension. *J Biol Chem* 273:25164–25170

Bar, M. (1971). Visual objects in context. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 5617-629. (2004)

Bear M. F.; Connors, B. W; Paradiso, M. A. (2008). Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso. Artmed: Porto Alegre. Pg 333-336.

Bearse Jr, M. A.; Adams, A. M.; Han, Y.; Schneck, M.E.; Ng, J.; Bronson-Castain, K.; Barez, S. (2006). A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Progress in Retianl and Eye Research*, 25, 425-448.

Berezovsky, A., Pereira, J. M.; Sacai, P. Y; Watanabe, S. E. S; Salomao, S. R. (2005). Physiological loss of retinal central function assessed by multifocal electroretinogram. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46.

Bonci, D. M. O. (2011). *Estudo dos pigmentos visuais de macaco-prego (Cebus sp) e da relação entre aspectos psicofísicos e a genéticos da visão de cores em humanos* Tese de Doutorado. Instituto de Psicologia. Universidade de São paulo.

Bresnick, G.H.; Palta, M. (1987). Oscillatory potencial amplitudes relation to severity of diabetic retinopathy. *Archives of Ophathalmology*, 105, 929-933.

Brown, K. T. (1968). The electroretinogram: its components and their origins. *Vision Reearch.*, 8, 633-677.

Bosco, A.; Lerário, A.C.; Soriano, D.; Santos, R.F. et al. (2005). Retinopatia Diabética. *Arv. Bras. Endocrinol Metabol*, 49, 217-227.

Boschi, M.C.; Frosini, R.; Mencucci, R.; Sodi, A (1989). The influence of early diabetes on the pattern electroretinogram. *Doc Ophthalmol*. 71: 369-374

Burgansky-Eliash Z, et al.(2010). Reduced Retinal Blood Flow Velocity in Diabetic Retinopathy. *Retina*: 30(5):765-773.

Burgansky-Eliash Z, Barak A, Barash H, Nelson DA, Pupko O, et al. (2012) Increased retinal blood flow velocity in patients with early diabetes mellitus. *Retina* 32: 112–119.

Bruni, L.F.; Cruz, A.A.V. (2005). Sentido cromático:tipo de defeito e testes de avaliação. *Arquivos Brasileiros de oftalmologia*, 69, 766-75.

Bursell, S. E. Clermonte A. C.; Kinsley, B. T.; Simonson, D. C.; Aiello, L. M.; Wolpert, H. A. (1996). Retinal Blood Flow change in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and no diabetic retinopathy. *IOVS*, 37, 886-897.

Bursell S-E, Clermont A. C, Wald, H, et al.(1994). Correlation between decreased retinal blood flow and increased diacylglycerol in patients with early diabetes. *ARVO Abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci*; 35:2088

S. E. Bursell, A. C. Clermont, B. Oren, and G. L. King, "The in vivo effect of endothelins on retinal circulation in nondiabetic and diabetic rats," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 36, no. 3, pp. 596–607, 1995.

Campbell, F. W., and Maffei, L. (1974). Contrast and spatial frequency. *Scientific American*, 221, 106-114.

Caputo S, Di Leo MA, Falsini B, et al.(1990).Evidence for early impairment of macular function with pattern ERG in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 13:412–8

Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: part I. [Review] *Circulation*. 2003; 108:1527-32.

Clermont, A. e Bursell, S.E.(2007) Retinal Blood Flow in Diabetes. *Microcirculation*, 14:49-61.

Coupland S.G. (1987). A comparison of oscillatory potential and pattern electroretinogram measures in diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol*;66:207–218.

Coren, S.; Ward, L.M.; Enns, J.T. (1994). *Sensation and perception*. (pp. 76 -184) Orlando: Harcourt Brace & Company.

Cornsweet, T. N. (1970). Vision perception. New York: Academic Press

Cho N-C, Poulsen GL, Ver Hoeve JN, Nork TM. Selective loss of S-cones in diabetic retinopathy. (2000). *Arch Ophthalmol*; 118:1393–1400.

Dantas, A. M., Sulzbacher, A., Castanheira-Diniz, A., Mendonça, R. F., & Takahashi, W. Y. (2010). *Eletrofisiologia da Visão Cultura Médica*, Rio de Janeiro.

Davies, N.; Morland, A.(2003).Extent of foveal tritanopia in diabetes mellitus. *British Journal of Ophthalmology*, 87, 742-746.

Dawson ,W.W., Trick, G.L., Litzkow, C. A (1979). Improved electrode for electro retinography. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 18 pp. 988–991.

Dean, F.M.; Arden, G.B.; Dornhorst, A.(1997). Partial reversal of protan and tritan colour defects with inhaled oxygen in insulin-dependent diabetic subject.*British Journal of Ophthalmology* 81 27-30.

Depalma, J. J. & Lowry, E. M. (1962). Sine-wave response of the visual system. *J. opt. Soc. Am.* 52, 328-335

Di Leo, M.A.; Caputo, S.; Falsini, B.; Porciatti, V.; Minnell, A.; Greco, A.V.; Ghirlanda, G.(1992) Nonselective loss of contrast sensitivity in visual system testing in early type I diabetes. *Diabetes Care*, 15, 620-625.

Dosso, A.A.;Bonvin, E.R.;Morel, Y.; Golay, A.; Assal, J.P.;Leuenberger, P.M.(1996). Risk factors associated with contrast sensitivity loss in diabetic patients. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 234, 300-305.

Dijk, H. W.; Verbraak, F. D.; Kok, P. H.B. et al. (2010). Decreased Retinal Ganglion Cell Layer Thickness in Patients with Type 1 Diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51, 3660-3665.

Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. [Review] *Circulation*. 2002; 105:1135-43.

Elliott T.G, Cockcroft J.R, Groop P.H, Viberti G.C,Ritter JM. (1993). Inhibition of nitric oxide synthesis in forearm vasculature of insulin-dependent diabetic patients: blunted vasoconstriction in patients with microalbuminuria. *Clin Sci (Colch)* 85:687–693.

Enroth-cugell, C. & Robson, J. G. (1966). The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. *J. Physiol.* 187, 517-552.

Falsini B, Porciatti V, Scalia G, et al. Steady-state pattern electroretinogram in insulin-dependent diabetics with no or minimal retinopathy.(1989).*Doc Ophthalmol*;73:193–200.

Feitosa – Santana, C. (2005). *Reconstrução do espaço de cores de pacientes com discromatopsia adquirida: diabéticos tipo 2 e intoxicados por vapor de mercúrio*. Dissertação de mestrado. Instituto de psicologia, Universidade de São Paulo.

Feitosa-Santana, C.; Paramei, V.; Nishi, M.; Gualtieri, M.; Costa, M.; Ventura, D.F. (2010). Color vision impairment in type 2 diabetes assessed by the D-15d test and the Cambridge Colour Test. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 30, 717-723.

Fong, D.S.; Barton, F.B.; Bresnick, G.H. (1999) Impaired color vision associated with diabetic retinopathy: early treatment diabetic retinopathy study report nº15. *American Journal of Ophthalmology*, 128, 612-617.

Fong, D.S.; Aiello, L.; Gardner, T.W.; King, G.L.; Blankenship, G. (2004). Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care*, 27, supplement 1.

Forjaz, C. L.; Santaella, D.F.; Rezende, L. O.; Barreto, A. C.P., Negrão, C. E. A. (1998) A duração do exercício determina a magnitude e a duração da hipotensão pós-exercício. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.70, n.2, p.99-104, 1998.

Friiström, B. (1998). Peripheral and central colour contrast sensitivity in diabetes. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 76, 541–545.

Fuchsjaeger-Mayrl G, Pleiner J, Wiesinger GF et al. (2002) Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care*; 25: 1795–1801.

Garcia, V. D. (2012) *Visão de cores, sensibilidade ao contraste e eletrorretinografia multifocal em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 1*. Dissertação de mestrado. Instituto de Psicologia. Universidade de São paulo

Ghafour, I. M.; Foulds, W. S.; Allan, D.; McClure, E. (1992). Contrast sensitivity in diabetic subjects with and without retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*, 66, 492-495.

Georgakopoulos C.D.; Eliopoulou, M.I.; Exarchou A.M.; Tzimis, V.; Pharmakakis, N.M.; Spiliotis, B.E. (2011) Decreased contrast sensitivity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 48, 92-7.

Gegenfurtner, K. R.; Sharpe, L. T. (1999). *Color Vision: From Genes To Perception*, New York: Cambridge.

Gerring, R; Zimbardo, P.G. (2005). *A psicologia e a vida*, Artemed: Porto Alegre.

Giusti, C. (2001). Lanthony 15-Hue Desaturated Test for Screening of Early Color Vision Defects in Uncomplicated Juvenile Diabetes. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 45, 607-611.

Guilder G. P.; Westbly, C. M.; Greiner J.J.; Stauffer, B.L.; DeSouza C.A. (2007). Endothelin-1 Vasoconstrictor tone increase with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic exercise. *Hypertension* 403-409.

Gouras, P. (1970). Electroretinography: Some basic principles. *Investigative Ophthalmology*, 9, 557-569.

E. B. Goldstein.(2009). Sensation and perception. Cengage Learning:Belmonte. Pg 201-225.

Green, D. G., & Campbell, F. W. (1965). Effects of focus on the visual response to a sinusoidally modulated spatial stimulus. *Journal of the Optical Society of America*, 55, 1154–1157.

Grunwald, J.E.; Brucker, A.J.; Schwartz, S.S.; Braunstein, S.N.; Baker, L.; Petrig, B.L.; Riva, C.E.(1990). Diabetic glycemic control and retinal blood flow.*Diabetes*. 39:602-7.

Gualieri, M. (2004). *Visão de cores e sensibilidade ao contraste em indivíduos com diabetes melito: avaliação psicofísica e eletrofisiológica*. Dissertação de mestrado.Instituto de Psicologia.Universidade de São paulo.

Gualieri, M. (2008). Avaliação funcional da visão de pacientes diabéticos em estados pré e pós retinopatia diabética. Tese de Doutorado.Instituto de Psicologia.Universidade de São paulo.

Grunwald, J.E.; Brucker, A.J.; Schwartz, S.S. et al. (1990) Diabetic glycemic control and retinal blood flow.*Diabetes* 39:602-607.

Hardy, K.J.;Lipton, j.;Scase, M.O.;Foster, D.H.;Scarpello,J.H.B.(1992).detection of color-vision abnormalities in uncomplicated type 1 diabetic-patients with angiographically normal retinas. *British Journal of Ophthalmology*, 76, 461-464.

Hardy, K.J., Fisher, C., Heath, P., Foster, D.H. and Scarpello, J.H.B.(1995). Comparison of colour discrimination and electroretinography in evaluation of visual pathways dysfunction in aretinopathic IDDM patients. *Br. J. Ophthalmol*, 79: 35–37.

Harris, A; Arend, O; Bohnke, K; Kroepfl, E; Danis, R; Martin, B. (1996).Retinal blood flow during dynamic exercise. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*; 234: 440-444.

Hennelly, M. L. Barbur, J. L; Edgar, D. F; Woodward, E. G.(1998). The effect of age on the light scattering characteristics of the eye. *Ophthal. Physiol. Opt.* Vol. 18, 197-203.

Hisatomi, O. Yamamoto, S., Kobayashi, Y., Honkawa, H. & Tokunaga, Y. T. (2002). Evolution of Visual Pigments and Related Molecules. *Journal of Photoscience*, 41-43.

Higashi, Y.; Sasaki, S.; Kurisu, S. et al (1999). Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in nonmotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium –derived nitric oxid.*Circulation*, 1194-202.

Holopigian, K; Greenstein, V. C; Seiple, W; Hood, D. C, Carr, R. E.(1997). Evidence for Photoreceptor Changes in Patients With Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 38, 2355-2365.

Hood,D.C; Xu, L.; Thienprasiddhi, P.; Greenstein, V.C.; Odel, J.G.; Grippo, T.M; et. al.(2005). The pattern electroretinogram in glaucoma patients with confirmed visual field deficits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;46: 2411-8.

Hovis, J. K.; Milburn, N. J. e Nesthus, T. E (2012). Hypoxia, color vision deficiencies, and blood oxygen saturation. *JOSA A*; . 29, A268-A274.

IDF(2013). Sixth edition of the International Diabetes Federation Atlas of Diabetes.

Iglésia, M. (200).Tradução de Platão. Mênon. Rio de Janeiro: Ed. PUC-Rio; Loyola.

Ismail, G. M.; Whitaker, D. (1998). Early detection of changes in visual function in diabetes mellitus. *Ophthalmic andl. Physiological. Optics.*, 18, 3-12.

Jacob S, Francone C, Lossow W.(1990). Anatomia e fisiologia humana. 5th ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan S.A;.

Johnstone M.T., Creager, S.J, Scales K.M, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. (1993). Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Circulation* 88:2510–2516.

Juen, S.; Kieselbach, G.F.(1990). Electrophysiological changes in juvenile diabetics without retinopathy. *Archives of Ophthalmology*, 108, 372-375.

Kaiser, P. K.; Boynton, R. M. (1996). *Human color vision*. Washington DC: Optical Society of America.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Princípios de Neurociência*. 4ªed. SP: Manole; 2003.

Kawagishi T ; Nishizawa Y; Emoto M, et al. (1995). Impaired retinal artery blood flow in IDDM patients before clinical manifestations of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*;18:1544–1549.

Kim, SH.; Lee, SH.; Bae, JY.; Cho, JH.; Kang, YS.(1998).Electroretinographic evaluation in adult diabetics. *Documenta Ophthalmologica*, 94, 201-213.

Kemple, K.; Sander, B.; Brockhoff, P.; Vaaa, A.; Andersen, H. L. A.; Larsen, M. (2005). The Multifocal ERG in Diabetic Patients without Retinopathy during Euglycemic Clamping. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 46, 2620-2626.

Kern, T.S.; Barber, A. J.(2008). A. Retinal ganglion cells in diabetes. *Journal of Physiology*, 18, 4401-4408

T. S. Kern, J. Tang, and B. A. Berkowitz, "Validation of structural and functional lesions of diabetic retinopathy in mice," *Molecular Vision*, vol. 16, pp. 2121–2131, 2010

Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, Smith SD & Pease ME (1997). TUNEL-positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 115, 1031–1035.

Krasny, J.; Andel, M.; Brunnerova, R.; Cihelkova, I.; Dominek, Z.; Lebl, J.; Papadopoulos, K.; Soucek, P.; Treslova, L.(2007).The contrast sensitivity test in early detection of ocular changes in the relation to the type I diabetes mellitus compensation in children, teenagers, and Young adults.*Recent.Pat.Inflamm.Allergy.Drug.Discov*,1, 232-6.

Krásný J, Brunnerová R, Průhová S, Treslová L, Dittertová L, Vosáhlo J, Andel M, Lebl J.(2006). The contrast sensitivity test in early detection of ocular changes in children, teenagers, and young adults with diabetes mellitus type I. *Cesk Slov Oftalmol*,62, 381-94.

Kurtenbach, A.; Kernstock, C; Zrenner, E; Langrová, H. .(2015). Electrophysiology and colour: a comparison of methods to evaluate inner retinal function. *Documenta Ophthalmologica*, Volume 131, 3,159–167.

Kurtenbach, A.; Neu, A.;Schiefer, Zrenner, E. (1999). Development of brightness batching and color vision deficits in juvenile diabetics.*Vision Research*, 39, 1221-1229.

Kurtenbach, A.; Wagner, U.; Neu, A.;Schiefer, U.;Ranke, M.B.;Zrenner, E. (1994). Brightness matching and color discrimination in young diabetics without retinopathy.*Vision Research*, 34, 115-122.

Konno, S.; Feke, G.T; Yoshida, A; et al.(1996). Retinal blood flow changes in type I diabetes. A long-term follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* ;37:1140–1148

Kurtenbach, A.; Langrova, H.; Zrenner, E. (2000). Multifocal oscillatory potencial in type 1 diabetes without retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, September. 41, 3234–3241.

Kretschmann U, Bock M, Gockeln R, Zrenner E. (2000). Clinical applications of multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol*, 100,99-113

Lakhani, K.;Whight, T.; Abdoell, M. Westall, C.(2010) Multifocal ERG Defects Associated with Insufficient Long-Term Glycemic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51, 5297-5303.

Lasta, M, Pemp, B., Schmidl., D (2013) Neurovascular dysfunction precedes neural dysfunction in the retina of patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54: 842–847

Lavrencic, A.; Salobir, B.G; Keber, I.(2000).Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome.*Arterioscler Tromb Vasc Biol.*20 551-55.

Lent, R (2008).Neurociência da mente e do comportamento.Ed.Lab:Rio de Janeiro. Pg.143.

Lewis, T.V.; Chin-Dusting, J.P; Kingwell, B.A.(1999). Exercise training increases basal nitric oxid production from the forearm in hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Tromb Vasc Biol.* 19,2782-7.

Lutze M, Bresnick GH. (1991). Lenses of diabetic patients 'yellow' at an accelerated rate similar to older normals. *Invest Ophthalmol VisSci*, 32: 194-9.

Lee, D.N. e Aronson, E. Visual proprioceptive control of standing in human infants (1974).*Perception & Psychophysics*, 15:529—532.

Leo MAS, M.; Caputo, S.; Falsini, B.;Porciatti,V.; Greco, A.; Ghirlanda,G.(1992). Nonselective Loss of Contrast Sensitivity in Visual System Testing in Early Type I. *Diabetes.Diabetes Care*, 15, 620-625.

Leeuwnburgh, C. Fiebig, R. Chandwaney, R.(1994. Aging and exercise training in skeletal muscle: responses of glutathione and antioxidant enzyme systems. *American Journal Physiology*, v. 267, n.2, p.439–445.

Liska, V. Dostálek M. (1999). Are contrast sensitivity functions impaired in insulin dependent diabetics without diabetic retinopathy? *Acta Medica*, 42, 133-8.

Liska, V.(1999). Contrast sensitivity in type I diabetics without symptoms of diabetic retinopathy. *Cesk Slov Oftalmol* , 55,237-45.

Livingstone, M.; Hubel, D. (1984). Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 4, 309-356.

Lombrail, P.; Cathelineau,G.; Gervais, P.; Thibult, N.(1984). Abnormal color vision and reliable self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*, 7,318-21.

Lovasik, J. V. (1993). Electroretinographic results and ocular vascular perfusion in type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34:1731.

Lurze, M. e Dresnick, G. H. (1991). Lenses of Diabetic Patients "Yellow" at an Accelerated Rate Similar to Older Normals. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 32, 194-197.

Mayhan WG, Sun H, Mayhan JF, Patel KP. Influence of exercise on dilatation of the basilar during diabetes mellitus. *J Appl Physiol* 2004;96:1730–7.

Mayhan WG, Arrick DM, Patel KP, Sun H. Exercise training normalizes impaired NOSdependent response of cerebral arterioles in type 1 diabetic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H1013–20.

Maeda, S.; Tanabe, T.; Miyauchi, T.; Otsuki, T. Sugawara, J; Iemitsu, et al. 2003. Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women. *J Appl Physiol* 95: 336–341.

Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, Murakami H, Kumagai Y, Kuno S, and Matsuda M.(2001.). Effects of exercise training of 8 wk and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci* 69: 1005–1016

Maggil, R.A. (2000). *Aprendizagem motora: conceitos e aplicações*. São Paulo: Edgard Blücher.

Maiorana, A. O'Driscoll, G.; Cheetham C.; et al. (2001).the effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J. Am. Coll Cardiol*, 20, 860-6.

MCardle, W. D.; Katch, F. I.; Katch, V. L. *Fisiologia do exercício: Energia, nutrição e desempenho humano*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

McColm JR, Geisen P, Hartnett ME.(2004) VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis*, 10, 512–520.

Maund, B(2008). “Color”, *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* Edward N. Zalta (ed.), Disponível em <<http://plato.stanford.edu/archives/fall2008/entries/color/>> Acesso em 01 de novembro de 2011.

Martinelli, V. Merenda, M.; Natali-Sora, M.G.; Meschi, F.; Beccaria, L.; Comi, G.(1987) Correlation between pattern electroretinography and visual evoked potentials in diabetes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 66 [Suppl64]

Mendonça, R. H. F.; Takahashi, W. Y. T. (2010). Eletroretinografia. *Eletrofisiologia da visão*. 2ª Edição; 165 – 168.

Morello, C.M.(2007). Etiology and natural history of diabetic retinopathy: an overview. *American Journal Health System Pharmacy*,64, supplement 12.

Moura, A.L.A.; Teixeira, R.A.A.; Oiwa, N.N.; Costa, M.F.; Feitosa-Santana, C.; Callegaro, D.; Hamer, R.D. & Ventura, D.F. (2008). Chromatic discrimination losses in multiple sclerosis patients with and without optic neuritis using the Cambridge Colour Test. *Visual Neuroscience*, 25, 463–468.

Muir ER, Rentería RC, Duong TQ (2012) Reduced ocular blood flow as an early indicator of diabetic retinopathy in a mouse model of diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 6488-6494. doi:10.1167/iovs.12-9758

Newell F. Oftalmologia - Fundamentos e conceitos Madrid: Mosby; 1997.

Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Nishikawa M, Fukuhara S(2000). Significance of chemokines and activated platelets in patients with diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2000; 121:437-43.

Oliveira , F.; Muccioli , C., Silva, L.M. (2005). Avaliação da sensibilidade ao contraste e da estereopsia em pacientes com lente intra-ocular multifocal. [Contrast sensitivity and stereopsis in pseudophakic patients with multifocal intraocular lens. *Arq Bras Oftalmol*, 68, 439–443.

Oliveira, E.F.; Granja, L.A.(2000). Cardiopatia no diabético. *Revista Brasileira de Cardiologia*, 2, 103-115.

Oyamada, M. k; . Dotto, P. F; Abdalla, M.(2007). Fatores técnicos intervenientes na realização do exame de eletrorretinograma multifocal (ERGmf). *Arq Bras Oftalmol*, 70, 713-7

Ong G.L.;Ripley, L.G.;Newsom, R.S.;Casswell, A.G.(2003). Assessment of colour vision as a screening test for sight threatening diabetic retinopathy before loss of vision. *Br J Ophthalmol*, 87, 747-52.

Onozu, H.;Yamamoto, S.(2003).Oscillatory potentials of multifocal electroretinogram in diabetic retinopathy.*Documenta ophthalmologica*, 106, 327-332.

Oshitari T, Yamamoto S, Hata N & Roy S (2008). Mitochondria- and caspase-dependent cell death pathway involved in neuronal degeneration in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 92, 552–556

Palmowski, A.M.; Sutter E.E.; Bearse M.A. Jr. (1997). Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38, 2586–2596.

Parisi, V. Uccioli, L.; Parisi, L.; Colacino, G.; Manni, G.; Menzinger, G. et al (1998). Neural conduction in visual pathways in newlydiagnosed IDDM patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*: 108: 140 - 496.

Parisi V, Uccioli L, Monticone G, Parisi L, Manni G, Ippoliti D, Menzinger G, Bucci MG.(1997). Electrophysiological assessment of visual function in IDDM patients. *Electroenceph clin Neurophysiol*.;104:171±179

Park J. Y, Takahara N, Gabriele A, Chou E, Naruse K, Suzam K, et al. Induction of endothelin-1 expression by glucose: na effect of protein kinase C activation. *Diabetes* 2000;49:1239.

Pemp B, Polska E, Garhofer G, et al.(2010). Retinal blood flow in type 1 diabetic patients with no or mild diabetic retinopathy during euglycemic clamp. *Diabetes Care.*; 33: 2038-2042.

Prager TC, Garcia CA, Mincher CA, et al. The pattern electroretinogram in diabetes. *Am J Ophthalmol.*1990;109(3):279–84

Ramachandra, A; Snehalatha, G.; Latha, E; Manoharan, M; Vijay, V. (1999).Impacts of urbanization on the lefestyle ando n the pravalence of diabetes in native Asian Indian. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 44, 207-213.

Radwan , T. M., Ghoneim , E. M., Ghobashy, W. A., Orma, A. A.(2015). Assessment of Color Vision in Diabetic Patients. *International Journal of Ophthalmic Research.* 1-1.

Ribeiro F, Alves A.J; Duarte, J,A; Oliveira J.(2010). Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *International Journal of Cardiology*; 141, 214-221.

Rockett, M.; Anderle, D.;Bessman, A.N.(1987). Blue-Yellow Vision Deficits in Patients With Diabetes. *Clinical Investigation*, 146, 431-433.

Rodrigues TC, Pecis M, Canani LH, Schreiner L, Kramer CK, Biavatti K, et al. (2010). Characterization of patients with type 1 diabetes mellitus in southern Brazil: chronic complications and associated factors. *Rev Assoc Med Bras.* 56, 67-73.

Roglic, G; Unwin, N.(2010). Mortality attributable to diabetes: Estimates for the year 2010. *Diabetes Research and Clinical Practice.*87,15-19.

Rosen, P.; Ballhausen, T.; Stocklauser, K. (1996). Impairment of endothelium dependent relaxation in the diabetic rat heart: mechanisms and implications. *Diabetes Res Clin Pract* 31:143–155.

Roy, M. S.; Gunkel, R.D.; Podgor, M.J. (1986). Color vision defects in early diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology*, 104,225-28.

Rovamo, J.M. Kankaanpaa,M. I.; Kukkonen, H.(1999). Modelling spatial contrast sensitivity functions for chromatic and luminance-modulated gratings. *Vision Research*, 39, 2387-2398.

Sala, S.D.; Bertoni, G.; Somazzi, L.; Stubbe, F.; Wilkins, A.J.(1985). Impaired contrast sensitivity in diabetic patients with and without retinopathy: a new technique. *British Journal of Ophthalmology*, 69, 136-142.

Santiago, C. M. et al.(2000). The use of nitric oxide in therapeutics:nursing implications. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, .8,.76-82.

Santos, N.; Simas, M.L.B.(2001). Percepção visual de contraste em humanos: evidências psicofísicas para canais de frequência angular alta. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 14, 589-597.

Santos, N.; Simas, M.L.B.(2001b). Função de Sensibilidade ao Contraste: Indicador da Percepção Visual da Forma e da Resolução Espacial. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 2001, 14, 589-597.

Santos, N.; Simas, M.L.Nogueira, R.T. (2003). Processamento Visual da Forma em Idosos: Curvas de Limiar de Contraste para Frequências Angulares e Senoidais. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 16, 271-277.

Seeger et al.(2011).Exercise training improves physical fitness and vascular function in children with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.*;13, 382–4

Schade, O. H. (1948). Electro-optical characteristics of television systems. 1. Characteristics of vision and visual systems. *RCA Review*, 9, 5-37

Sharma, S.; Oliver-Fernandez, A.; Liu, W.; Buchholz, P.; Walt, J.(2005). The impact of diabetic retinopathy, *Current Opinion in Ophthalmology*, 16 155-159

Shaw, J.E; Scree, R.A.; Zimmet, P.Z.(2010).Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87, 4-14.

Shimada Y, Li Y, Bearse MA Jr, et al. Assessment of early retinal changes in diabetes using a new multifocal ERG protocol. (2001). *Br J Ophthalmol.* 85, 414 – 419.

Schiffman, H. R.(2005).Sensação e Percepção.Rio de Janeiro.Editora:LTD

Schmidt, R.(1992). A. *Aprendizagem e performance motora*: dos princípios à prática. São Paulo: Movimento.

Scholl, H.P.; Zrenner, E. (2000).Electrophysiology in the investigation of acquired da retina disorders.*Survey of Ophathalmology*, 45, 29-47.

Selwyn, E. W. H. (1948). The photographic and visual resolving power of lenses. 1. Visual resolving power. *Photographic Journal*, 88B, 6-12.

Silva, C.A.; Lima, W.C.(2002). Efeito benéfico do exercício físico no controle metabólico do diabetes mellitus tipo 2 à curto prazo. *Arq Bras Endocrinol Metab*,46, 550-56.

SEN, C. K. Antioxidants in Exercise Nutrition. *Sports Med*, v. 31, n.13, p. 891-908, 2001

Schneider JG, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus. *Am J Hypertens*. 2002;15:967-72

- Sokol, S.; Moskiwitz, A.; Skarf, b.; Evans, R.; Molitch, M.; Senior, B. (1985). Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Archives of ophthalmology*, 103, 51-54.
- Souza, G. S; Lacerda, E. C. B.; Silveira, V. A.; Araujo, C. S.; Silveira, C. L. (2013). A visão através dos contrastes. *Estudos Avançados* 27 (77).
- Summers, K.; cronin, T.W.; Kennedy, T. (2003). variation in spectral reflectance among populations of dendrobates pumilio, the strawberry poison frog, in the bocas del toro archipelago, Panama. *Journal of Biogeography*, 30, 35-53.
- Shimada Y, Li Y, Bearse MA, Sutter EE, Fung W. (2001). Assessment of early retinal changes in diabetes using a new multifocal ERG protocol. *Br J Ophthalmol*. 414–419.
- Takahashi, k.; Ghatte M.A., Lam H.C., O'Halloran D.J.; Bloom, S.R. (1990). Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia*, 33 (5) pp. 306–310.
- Shinozaki K, Nishio Y, Okamura T, Yoshida Y, Maegawa H, Kojima H, et al. Oral administration of tetrahydrobiopterin prevents endothelial dysfunction and vascular oxidative stress in the aortas of insulin-resistant rats. *Circ Res* 2000;87:566-73.
- Takagi C, Bursell SE, Lin YW, Takagi H, Duh E, Jiang Z, Clermont AC, King GL. (1996). Regulation of retinal hemodynamics in diabetic rats by increased expression and action of endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:2504–2518.
- Tekavcic, P. M; Tekavcic, I. (2008). Color vision in the tritan axis is predominantly affected at high altitude. *High Altitude Medicine & Biology*, 9 -38-42.
- Terasaki H, Hirose H, Miyake Y. (1996). S-cone pathway sensitivity in diabetes measured with threshold versus intensity curves on flashed backgrounds. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 37, 680–684.
- Tremolada, G; Turco C. D; Lattanzio, R; Maestroni, S; Maestroni, A; Bandello, F; Zerbini, G. (2012). The Role of Angiogenesis in the Development of Proliferative Diabetic Retinopathy: Impact of Intravitreal Anti-VEGF Treatment. *Experimental Diabetes Research*.
- Tregear, S.J.; Knowles, P. J.; Ripley, L.G.; Casswell, A. G. (1997). Chromatic - contrast threshold impairment in diabetes. *Eye*, 11, 537- 46.
- Trick, G.L.; Burde, R.M.; Gordon, M. O.; Kilo, C.; Santiago, J.V. (1998). Retinocortical conduction time in diabetics with abnormal pattern reversal electroretinogram and visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol* 1988; 70: 19-28
- Thompson, P. D. *O exercício e a cardiologia do esporte*. Barueri, SP: Manole, 2004.
- Tyrberg, M.; Ponjavic, V.; Lovestam-Adrian, M. (2005). Multifocal eletroretinography (mfERG) in insulin dependent diabetic with and without clinically apparent retinopathy. *Documenta Ophthalmologica*, 110, 137-143.

Tyrberg, M.; Ponjavic, V.; Lovestam-Adrian, M. (2008). Multifocal electroretinography (mfERG) in patient with diabetes mellitus and an enlarged foveal avascular zone (FAZ). *Documenta Ophthalmologica*, 117, 185-189.

Tzekov, R.; Arden, G.B. (1999). The electroretinogram in diabetic retinopathy. *Survey of Ophthalmology*, 44, 53-60.

Trovati M, Massucco P, Mattiello L, Costamagna C, Aldieri E, Cavalot F, Anfossi G, Bosia A, Ghigo D (1999). Human vascular smooth muscle cells express a constitutive nitric oxide synthase that insulin rapidly activates, thus increasing guanosine 3':5'-cyclic monophosphate and adenosine 3':5'-cyclic monophosphate concentrations. *Diabetologia* 42:831-839

Trovati M, Massucco P, Mattiello L, Cavalot F, Mularoni E, Hahn A, Anfossi G (1995). Insulin increases cyclic nucleotide content in human vascular smooth muscle cells: a mechanism potentially involved in insulin-induced modulation of vascular tone. *Diabetologia*. 38:936-94.

Urban B, Bakunowicz-Lazarczyk A, Peczyńska J, Urban M. (1999). The evaluation of contrast sensitivity in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Klin Oczna*; 101, 111-4.

Valberg, A. (2005). *Light vision color*. (pp.103-278). Chichester: John Wiley & Sons, Ltd

Ventura, L.M.; Golubev, I.; Feuer, W.J.; Porciatti, V. (2010). The PERG in diabetic glaucoma suspects with no evidence of retinopathy. *J Glaucoma*: 19:243-7.

Ventura, D. F.; Nishi, M.; Bernicki, M.; Costa, M.F.; Bonci, D.; Gualtieri, M.; Souza, J.M. (2003). Early vision loss in diabetic patients assessed by the Cambridge colour vision test. In: Normal and defective color vision. Mollon J.D, Pokorny, J e Knoblauch, K. (editors). Oxford University Press. 395-403.

Verrotti, A.; Lobefalo, L.; Petitti, M.T.; Mastropasqua, L.; Morgese, G.; Chiarelli, F.; Gallenga, P.E. (1998). Relationship between contrast sensitivity and metabolic control in diabetics with and without retinopathy. *Annals of medicine*, 30, 369-374.

Vingrys, A. J. e Garner, L. F. (1987). The effect of a moderate level of hypoxia on human color vision. *Doc Ophthalmol*. 66;171-85.

Vinik, A.I., Erbas, T. Park.; Nolan T.S., Pittenger, G. L. (2001) Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*: 24:1476-85.

Williams S.B, Goldfine A.B, Timimi FK, Ting H.H, Roddy M.A, Simonson D.C, Creager M.A. (1998). Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 97:1695-1701.

Willmann, G.; Ivanov, I. V. Fischer, M. D. Lahiri, S. Pokharel, R. K. Werner, A.

Khurana, T. S. (2010). Effects on colour discrimination during long term exposure to high altitudes on Mt Everest. *Br J Ophthalmol*, 94, 1393-1397.

Yang Q, Xu Y, Xie P, et al. Retinal neurodegeneration in db/db mice at the early period of diabetes (2015). *J Ophthalmol*.

World Health Organization (2005). Prevention of blindness from diabetes mellitus. *Report of WHO consultation in Geneva, Switzerland*.

Xu, J.; Hu, G.; Huang, T.; Huang, H.; Chen, B. (2006). Using multifocal ERG responses to discriminate diabetic retinopathy. *Documenta Ophthalmologica*, 112, 201-207.

Zago, A, S; Zanesco, A. (2006). Óxido nítrico, doenças cardiovasculares e exercício Físico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 87, 264-270.

Zeki, S. (1983). The distribution of wavelength and orientation selective cells in different areas of monkey visual cortex. *Process Of the Royal Society of London*, 27, 449-470.

Anexos

Anexo 1 : Medidas descritivas do grupo Grupo Diabético Sedentário (DMS),

	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	DP	EP
Idade	28,944	27,5000	18,0000	40,000	6,0437	1,4245
CCT_P	50,889	48,0000	26,0000	92,000	16,5312	3,8964
CCT_D	50,444	47,5000	29,0000	89,000	15,4510	3,6418
CCT_T	79,667	69,5000	36,0000	143,000	31,8175	7,4995
CCT_EI	1004,632	826,2774	325,1938	2593,736	612,2436	153,0609
F0.5	23,952	21,7504	9,5475	66,269	12,5234	2,9518
F1	74,445	68,9665	40,4858	142,248	31,9557	7,5320
F2	111,231	107,5419	43,7828	242,131	49,0629	11,5642
F5	95,351	95,0129	31,3480	179,533	42,3062	9,9717
F10	52,564	53,4188	8,8013	86,356	21,0807	4,9688
F20	7,850	8,2390	1,3722	13,222	3,0515	0,7193
N35	30,056	30,0000	20,0000	38,000	5,1389	1,2113
P50	51,611	52,1000	45,0000	57,100	2,9324	0,6912
N95	93,044	90,6000	77,1000	114,100	8,2496	1,9444
N-P	34,961	1,6100	0,5330	603,000	141,7652	33,4144
P-N	3,202	3,0000	1,6300	5,900	1,1343	0,2674
Hb Glic	8,975	8,6000	6,9000	11,600	1,6426	0,4106
ET_1	18,141	18,8160	0,1880	60,673	17,0749	4,4087
Nitr	30,113	28,0900	10,4700	60,440	14,7975	3,4878

CCT_P – Valores do limiares protan , CCT_D - Valores do limiares deutan; CCT_T Valores do limiares tritan; F – Frequência espacial; N35 - componente negativo do PERG; P50 – componente positivo do PERG; N95 – componente negativo do PERG, A_P50 – amplitude e P50; A_N95 – amplitude de N95; Hb GLic – valores de Hemoglobina Glicada; ET_1 – concentração de endotelina, Nitr – concentração de nitrato.

Anexo 2: Medidas descritivas do grupo Grupo Diabético Atleta (DMA)

	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	DP	EP
DMA						
Idade	33,333	34,000	19,0000	42,000	6,7893	1,7530
CCT_P	53,800	52,000	29,0000	82,000	13,0011	3,3569
CCT_D	54,267	53,000	33,0000	78,000	16,0867	4,1536
CCT_T	79,133	72,000	33,0000	150,000	34,6469	8,9458
CCT_EI	1108,967	1062,662	466,5654	2095,480	483,1751	129,1340
F0.5	22,288	22,899	10,4822	44,425	8,7533	2,2601
F1	72,943	65,020	40,6835	141,044	27,7159	7,1562
F2	115,258	108,225	56,1167	191,939	36,3776	9,3927
F5	91,351	83,893	53,0223	129,032	27,3781	7,0690
F10	45,576	39,494	9,6525	102,459	25,0843	6,4767
F20	8,651	5,798	1,4104	23,855	6,7203	1,7352
N35	30,429	29,500	20,0000	44,000	6,5834	1,7595
P50	55,900	52,600	47,0000	101,000	13,5763	3,6284
N95	96,664	94,600	81,1000	114,100	10,3253	2,7596
A_P50	1,489	1,330	0,5810	3,340	0,8374	0,2238
A_N95	3,949	4,380	1,4200	5,770	1,3431	0,3589
Hb Glic	8,093	7,800	5,9000	11,400	1,5750	0,4209
ET_1	19,349	18,991	6,3380	42,594	11,2669	3,2525
Nitr	44,817	41,030	19,3100	82,900	17,4501	4,8398

CCT_P – Valores do limiares protan , CCT_D - Valores do limiares deutan; CCT_T Valores do limiares tritan; F – Frequência espacial; N35 - componente negativo do PERG; P50 – componente positivo do PERG; N95 – componente negativo do PERG, A_P50 – amplitude e P50; A_N95 – amplitude de N95; Hb GLic – valores de Hemoglobina Glicada; ET_1 – concentração de endotelina, Nitr – concentração de nitrato.

Anexo 3:. Medidas descritivas do grupo Grupo Controle Sedentário (CTS)

	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	DP	EP
CTS						
Idade	27,0526	26,0000	18,0000	36,000	5,6023	1,28526
CCT_P	41,8500	40,5000	24,0000	84,000	12,6835	2,83612
CCT_D	46,2500	43,0000	26,0000	101,000	17,1522	3,83534
CCT_T	66,0500	64,5000	26,0000	137,000	27,0564	6,05000
CCT_EI	641,8184	658,5754	220,8930	1286,520	274,3655	61,35000
F0.5	28,3538	25,4139	8,3942	47,916	9,8902	2,21153
F1	103,3683	94,7480	40,6835	182,149	41,0195	9,17224
F2	130,9265	130,3695	0,0570	241,546	53,5680	11,97818
F5	120,2636	119,1897	45,2694	194,553	40,4599	9,04711
F10	61,8197	57,8825	8,3375	130,378	27,3013	6,10477
F20	10,7438	9,7975	2,8500	22,722	5,8190	1,30118
N35	29,4500	30,0000	20,0000	41,000	5,0417	1,12735
P50	50,1350	50,5000	36,0000	62,100	6,2235	1,39162
N95	87,1950	89,6000	48,0000	115,100	12,5774	2,81239
N-P	2,0529	1,9750	0,6290	3,730	0,8516	0,19043
P-N	4,0115	3,9700	1,1200	8,670	1,6648	0,37226
Hb Glic	5,5333	5,3000	4,6000	10,200	1,3254	0,34222
ET_1	10,1501	9,3310	0,0540	32,037	8,4862	2,26802
Nitr	22,4489	20,8300	10,1400	56,150	11,7925	2,77952

CCT_P – Valores do limiars protan , CCT_D - Valores do limiars deutran; CCT_T Valores do limiars tritan; F – Frequência espacial; N35 - componente negativo do PERG; P50 – componente positivo do PERG; N95 – componente negativo do PERG, A_P50 – amplitude e P50; A_N95 – amplitude de N95; Hb GLic – valores de Hemoglobina Glicada; ET_1 – concetração de endotelina, Nitr – concetração de nitrato.

Anexo 4:. Medidas descritivas do grupo Grupo Controle Atleta (CTA)

	Média	Mediana	Mínino	Máximo	DP	EP
CTA						
Idade	32,0000	34,0000	19,0000	41,000	5,6195	1,25656
CCT_P	49,2000	45,5000	27,0000	91,000	14,6848	3,28361
CCT_D	52,8000	43,0000	33,0000	165,000	28,5797	6,39062
CCT_T	67,5500	64,0000	39,0000	114,000	19,7470	4,41557
CCT_EI	776,2516	633,5409	354,4106	1815,250	421,5687	94,26564
F0.5	30,3844	28,6576	14,3123	53,619	9,9270	2,21974
F1	89,3422	85,0144	48,0307	161,812	30,1423	6,74001
F2	116,7916	119,5721	68,2594	184,502	31,1923	6,97482
F5	117,1853	110,3245	27,8784	279,330	58,5520	13,09263
F10	63,7299	70,9742	8,1050	112,613	30,4335	6,80514
F20	11,9891	12,4800	1,6117	23,397	6,0954	1,36297
N35	27,3684	28,0000	20,0000	40,000	5,4489	1,25005
P50	52,7947	53,1000	49,0000	58,100	2,6216	0,60143
N95	89,8895	90,1000	82,1000	98,100	4,7560	1,09111
N-P	7,3474	2,1300	1,0100	101,000	22,6986	5,20743
P-N	4,4242	4,2000	2,6700	8,640	1,4277	0,32753
Hb Glic	5,3235	5,3000	4,7000	5,900	0,3898	0,09453
ET_1	12,0610	8,9820	0,8560	54,749	12,8623	3,11956
Nitr	33,6879	29,7000	6,2700	98,620	21,8187	5,00555

CCT_P – Valores do limiares protan , CCT_D - Valores do limiares deutran; CCT_T Valores do limiares tritan; F – Frequência espacial; N35 - componente negativo do PERG; P50 – componente positivo do PERG; N95 – componente negativo do PERG, A_P50 – amplitude e P50; A_N95 – amplitude de N95; Hb GLic – valores de Hemoglobina Glicada; ET_1 – concetração de endotelina, Nitr – concetração de nitrato.

Anexo 5.: Termo de consentimento livre e esclarecido.

Termo de consentimento livre e esclarecido

O EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VISÃO DE CORES DE INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

Pesquisadores: Valéria Duarte Garcia; Dora Flx Ventura

Este termo de consentimento está sendo emitido em duas vias de igual teor, uma cópia será dada a você (ou seu responsável), e outra que ficará com o pesquisador. Este Termo deve dar a você uma idéia básica do assunto da pesquisa e o que sua participação envolve. Se você desejar mais detalhes sobre alguma coisa mencionada aqui, ou informação não contida aqui, sinta-se à vontade para pedir.

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa que estuda o efeito do exercício físico sobre a visão de cores e em diabéticos.

O estudo é baseado no resultado de seis exames que serão realizados em três grupos: diabéticos sedentários, diabéticos atletas e grupo controle sem diabetes. A discriminação dos participantes como sedentários será feita através de um questionário que será respondido antes dos demais testes. A partir desse procedimento, você irá compor um desses grupos.

O primeiro exame utiliza uma tela de computador que apresenta uma letra colorida e um controle para você informar a posição da figura mostrada.

O segundo exame também utiliza uma tela de computador que apresenta um padrão de listras claras e escuras e você terá que responder “sim” quando essas forem percebidas.

O terceiro exame também utiliza uma tela de computador que apresenta um padrão quadriculado (como um jogo de xadrez). Você estará sentado em frente a tela e serão emitidos flashes luz. A resposta do olho à luz será captada por um eletrodo que será fixado no canto do olho examinado. Todos esses exames serão realizados na Clínica oftalmológica da Universidade de São Paulo.

O quarto exame será a coleta de uma amostras de sangue, de aproximadamente 5ml para a análise dos fatores endoteliais (Óxido Nítrico e endotelina). A coleta será realizada por um profissional especializado no Laboratório de Análises do Hospital Universitário da USP, e todas as medidas de segurança serão realizadas de acordo com a resolução RDC nº 33/3 estabelecida pela Anvisa, a qual determina local adequado para a coleta e descarte de material, utilização de material descartável e estéril e vestimenta apropriada.

Será feita também uma medida da taxa de glicose no sangue no dia da avaliação. O procedimento é simples. Perfura-se superficialmente um dos dedos da mão usando material limpo de descartável obtém – se uma gota de sangue.

Todo o procedimento clínico terá duração de aproximadamente 2 horas.

Toda informação que nós coletarmos de você compreendendo os testes psicofísicos, resultados glicêmicos, os dados sanguíneos e quaisquer outros dados, serão armazenados por meio de um número arbitrário, de forma que seu nome não seja associado a ela. A vantagem da dissociação do seu nome com relação aos dados a serem publicados é a preservação da sua privacidade. A desvantagem da dissociação é que você não se beneficiará de possíveis progressos subseqüentes da pesquisa devido à falta de rastreamento. Os dados poderão ser publicados e/ou apresentados desde que não permitam sua identificação. Quando os resultados forem escritos, em forma de relatórios, tese, artigos, entre outros, não será incluída qualquer informação que possa ser ligada diretamente a você.

Você poderá tomar conhecimento dos resultados obtidos ao final da pesquisa se desejar:

☐ **Desejo receber meus resultados**

☐ **Não desejo receber meus resultados**

Endereços para os testes:

Clínica Oftalmológica Universidade de São Paulo
Av: Profº Mello Moraes, 1721 – Cidade Universitária

Hospital Universitário – Universidade de São Paulo
Av. Prof. Lineu Pestes, 2565 - Cidade Universitária

Universidade Federal de São Paulo
Rua Napoleão de Barros, 771 - Vila Clementino

Participante

Pesquisador

Sendo sujeito voluntário desta pesquisa:

- Você fica livre para esclarecer suas dúvidas sobre qualquer aspecto deste estudo e também para desistir da participação a qualquer momento sem penalidade ou qualquer prejuízo. Você participará do estudo voluntariamente, sem o recebimento de qualquer quantidade em dinheiro. A principal investigadora é Valéria Duarte Garcia, que pode ser encontrada no endereço – Av:

Profº Mello Moraes, 1721 - Cidade Universitária. Telefone(s) 11-3091 4263 ou 11- 8323 3799.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o comitê de ética em pesquisa do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo CEPH-IPUSP, Av: Professor Mello Moraes , 1721 – Bloco G, 2º andar, Sala 27 – Telefone 11 3091 4182.- e-mail ceph.ip@usp.br

CEP-HU/USP: Av. Prof. Lineu Pestes, 2565 - Cidade Universitária - CEP: 05508-000 - São Paulo - SP - Telefone: (11) 3091-9457 - Fax: (11) 3091-9479 - E-mail: cep@hu.usp.br e da CONEP, quando pertinente.

Caso seja detectado algum problema de saúde previamente ao início da pesquisa, ele será encaminhado ao Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento. Se houver intercorrência de saúde com o sujeito participante decorrente da pesquisa, este será atendido no HU/USP segundo o critério de assistência do mesmo (hospital de atendimento secundário). Se houver necessidade de atendimento de maior complexidade, o pesquisador deverá encaminhá-lo ao SUS.

Eu, _____,

do sexo _____, de _____ anos de idade, residente

à _____,

declaro ter sido informado e estar devidamente esclarecido sobre os objetivos e intenções deste estudo, sobre as técnicas (procedimentos) a que estarei sendo submetido, sobre os riscos e desconfortos que poderão ocorrer. Recebi garantias de total sigilo e de obter esclarecimentos sempre que o desejar. Sei que não receberei nenhum pagamento pela minha participação. Concordo em participar voluntariamente deste estudo e sei que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou perda de qualquer benefício (caso o sujeito de pesquisa esteja matriculado na Instituição onde a pesquisa está sendo realizada).

Participante

Pesquisador

Assinatura do sujeito de pesquisa

____/____/____

Assinatura da testemunha

____/____/____

Pesquisador responsável

Eu, _____,

responsável pelo projeto _____

declaro que obtive espontaneamente o consentimento deste sujeito de pesquisa (ou do seu representante legal) para realizar este estudo.

Assinatura _____ /____/____

Participante

Pesquisador

Anexo 6. Questionário Internacional de atividade física

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA -

Nome: _____

Data: ____/____/____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?
dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?
horas: ____ Minutos: ____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)
dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10

minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia?**

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia?**

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana?**

_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana?**

_____ horas _____ minutos

PERGUNTA SOMENTE PARA O ESTADO DE SÃO PAULO

5. Você já ouviu falar do Programa Agita São Paulo? () Sim () Não

6.. Você sabe o objetivo do Programa? () Sim () Não

Anexo 7: Parecer Consubstanciado do Comitê de ética de pesquisa

INSTITUTO DE PSICOLOGIA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: O EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A VISÃO DE CORES DE INDIVÍDUOS COM DIABETES

Pesquisador: Valéria Duarte Garcia

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 12143613.5.0000.5561

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 644.869

Data da Relatoria: 12/05/2014

Apresentação do Projeto:

"Justificativa da Emenda: A presente emenda só está sendo enviada para possibilitar a replica do centro coparticipante. Cabe salientar que não houve nenhuma alteração e/ou inclusão de documento ao projeto." O projeto foi reapresentado com modificações na Metodologia, sobretudo, na forma de participação e na característica dos sujeitos. Trata-se de estudo sobre os efeitos do exercício físico sobre a visão de cores de indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 1 sem sinais clínicos de retinopatia diabética. No projeto reformulado foi excluído o programa de atividade física e na amostra foi incluído indivíduo diabético atleta. Dessa forma, participarão do estudo 40 indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 sem retinopatia diabética: 20 sedentários e 20 atletas; e 20 indivíduos sedentários sem diabetes e sem doenças oculares. Os indivíduos sedentários serão classificados de acordo com o IPAQ - International Physical Activity Questionary. Todos os indivíduos serão encaminhados para avaliação oftalmológica e serão submetidos a testes computadorizados, exames de sangue e ultrassonografia com Doppler. Os dados serão analisados por testes estatísticos apropriados.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar os efeitos do exercício físico sobre a visão de pacientes com diabetes mellitus tipo 1

Endereço: Av. Prof. Mello Moraes, 1721 - Bl. "G" sala 27

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-030

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-4182

E-mail: ceph.ip@usp.br

INSTITUTO DE PSICOLOGIA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 644.869

sem sinais clínicos de retinopatia diabética à fundoscopia e na angiografia fluoresceínica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Apreciados em parecer anterior aprovado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Apreciados em parecer anterior aprovado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apreciados em parecer anterior aprovado.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 13 de Maio de 2014

Assinado por:
FRAULEIN VIDIGAL DE PAULA
(Coordenador)

Endereço: Av. Prof. Mello Moraes, 1721 - Bl. "G" sala 27

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-030

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-4182

E-mail: ceph.ip@usp.br