

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do
Adulto**

**A APTIDÃO FÍSICA ESTÁ COMPROMETIDA NA
NEUROFIBROMATOSE TIPO 1, MESMO NAS FORMAS DE
MENOR GRAVIDADE**

Juliana Ferreira de Souza

**Belo Horizonte
2013**

Juliana Ferreira de Souza

**A APTIDÃO FÍSICA ESTÁ COMPROMETIDA NA
NEUROFIBROMATOSE TIPO 1, MESMO NAS FORMAS DE
MENOR GRAVIDADE**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de
Medicina da UFMG como requisito parcial para obtenção
do grau de Doutor em Medicina.
Área de Concentração: Ciências Clínicas**

**Orientador: Prof. Dr. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues
Coorientador: Prof. Dr. Nilton Alves de Rezende**

**Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte
2013**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor:

Professor Clélio Campolina Diniz

Vice-reitora:

Professora Rocksane de Carvalho Norton

Pró-reitor de Pós-Graduação:

Professor Ricardo Santiago Gomez

Pró-reitor de pesquisa:

Professor Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor:

Professor Francisco José Penna

Vice-diretor:

Professor Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-graduação:

Professor Manoel Otávio da Costa Rocha

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Chefe de Departamento:

Professor Ricardo de Menezes Macedo

Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Professora Tereza Cristina de Abreu Ferrara

Colegiado do Curso de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Professora Tereza Cristina de Abreu Ferrara (Coordenadora)

Professora Valéria Maria Azeredo Passos (Subcoordenadora)

Professor Marcus Vinicius Melo de Andrade

Professor Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Professor Paulo Caramelli

Professor Francisco Eduardo Costa Cardoso

Andréa de Lima Bastos (Representante Discente)

DEDICATÓRIA

Ao meu amado pai, meu primeiro e maior exemplo de amor e dedicação à docência e ao exercício profissional, pelo zelo, carinho e incentivo.

À minha saudosa e amorosa mãe (in memoriam), a quem sou grata diariamente pela percepção e investimento em habilidades que eu nem sabia possuir.

À Ana Paula, minha tão amada irmã e amiga, pelo amor, presença, apoio, parceria, companheirismo e ajuda sem os quais eu não seria.

Aos pacientes e suas famílias pela colaboração, parceria, exemplo e persistência.

AGRADECIMENTOS

Primeiro, e com especial deferência, aos Mestres e amigos, Professores Nilton Alves de Rezende e Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues. Sinto-me privilegiada e sou imensamente grata por desfrutar desta convivência que me forma, transforma e tanto me alegra. Tive sorte ao ser escolhida por vocês para esta empreitada e prossigo buscando estar à altura dos planos por vir;

Ao Dr. David Viskochil, uma daquelas pessoas que a gente torce para conhecer pela vida afora. Por ter me recebido em seu trabalho e no seu ambiente familiar de maneira acolhedora e respeitosa, e por compartilhar seus raciocínios e dúvidas no trato com os pacientes;

Aos voluntários (pacientes, amigos, colegas e familiares), por tornar este estudo possível e por sua disponibilidade, se desdobrando em mais de uma ocasião, para viabilizá-lo;

Aos amigos do Centro de Referência em Neurofibromatose, profissionais e estudantes, em especial à Pollyana Batista, Carla Menezes, Luiza Rodrigues, Alessandra Cerello, Miguel Tannus, Aline Moreira e Danielle Souza pela parceria, colaboração, generosidade e alegria no dia a dia de trabalho;

À AMANF, pela parceria nos progressos e conquistas, que são dos profissionais do CRNF e também dos pacientes que formam esta associação;

Ao Professor Carlos Faria Amaral, pelo incentivo quando o Mestrado era apenas uma ideia e o Centro de Referência em Neurofibromatose uma semente;

À Dra. Eliane Vianna Mancuzo e a toda a equipe do Laboratório de Função Pulmonar do HC-UFMG, em especial à funcionária Mara Consolação, pelo profissionalismo, eficiência e carinho com que receberam a mim e aos nossos voluntários. Vocês formam uma equipe admirável!

Ao Dr. Christiano Gonçalves Araújo e a toda a equipe da ergometria do Hospital das Clínicas da UFMG, em especial ao funcionário Edson, pelo compromisso e disponibilidade na realização dos testes ergométricos de nossos voluntários;

À Professora Débora Marques de Miranda pela eficiência e persistência que foram essenciais para tornar possível o período de estadia em Salt Lake City;

Aos profissionais do Anexo de Dermatologia - Ambulatório Professor João Gontijo, por receber de forma comprometida os profissionais do Centro de Referência, nossos pacientes e seus familiares;

Ao Dr. José Luiz Penna, um mestre na arte da ecocardiografia, e à toda a equipe da Clínica Baeta Vianna, em especial à funcionária Laurita, pelo profissionalismo e comprometimento na realização das ecocardiografias dos nossos voluntários;

Aos amigos e Doutores Galton Vasconcelos e Luiz Márcio Alves de Ávila, que ao longo dos últimos anos endireitam minhas ideias tortas, celebram minhas alegrias e conquistas e me apoiam nos tropeços e quedas;

À Diane Meyer, pela persistência ao solucionar todas as dificuldades que se apresentaram antes e durante o período de aprendizado em Salt Lake City;

À toda a divisão de genética pediátrica do Hospital da Universidade de Utah, em especial aos Doutores John Carey, Allan Rope, David Stevenson e à fisioterapeuta Barbara Johnson pela hospitalidade e disponibilidade;

À Chiara Leoni e Angélica Moreira, duas recentes amigadas, que foram companhia e alegria nos agradáveis e frios meses vividos e bem aproveitados em Salt Lake City;

Ao Noel (Sub) Mulligan pela acolhida de última hora e pela leveza de sempre;

Aos familiares e amigos, pelo incentivo e apoio;

Às agências de fomento (FAPEMIG, CAPES e CNPq) pelo apoio financeiro que viabilizou a execução do Projeto.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<	- Menor que
>	- Maior que
±	- Mais ou menos
~	- Aproximadamente
1,25(OH)²D	- 1,25 dihidroxivitamina D
17- OH	- 17-dehidroxicolesterol
25(OH)D	- 25 hidroxivitamina D
ALT	- Alanina aminotransferase
AMANF	- Associação Mineira de Apoio aos Portadores de Neurofibromatose
AST	- Aspartato aminotransferase
AVC	- Acidente Vascular Cerebral
BB	- Bilirrubinas
BOT	- The Bruininks Osertsky Test of Motor Proficiency
bpm	- Batimentos por minuto
Ca	- Cálcio
Ca⁺⁺	- Cálcio iônico
CAPES	- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
cm	- Centímetros
cm²	- Centímetros quadrados
cmH₂O	- Centímetros de água
CNPq	- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CRFN	- Centro de Referência em Neurofibromatose de Minas Gerais

CTF	- Children's Tumor Foundation
CV	- Capacidade vital
CVF	- Capacidade vital forçada
DC	- Densidade corporal
dL	- Decilitros
DNA	- Ácido Desoxirribonucleico
DP	- Desvio padrão
DPOC	- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
E	- Estatura
Endo PAT	- Avaliação não invasiva do tônus arterial periférico
EUA	- Estados Unidos da América
F_{área}	- Força muscular por unidade de área
F_{max}	- Força máxima de prensão manual
FC	- Frequência cardíaca
FCM	- Frequência cardíaca máxima
FCR	- Frequência cardíaca de repouso
FEF₂₅₋₇₅	- Fluxo expiratório forçado médio
F_{área}	- Força máxima de prensão manual por unidade de área
F_{max}	- Força máxima de prensão manual
FR	- Frequência respiratória
g	- Gramas
G%	- Percentual de gordura
g/mL	- Relação entre gramas e mililitros
GAP	- Proteínas ativadoras da guanosina trifosfatase
GDP	- Guanina difosfato

GEF	- Fator de transferência da guanina
GGT	- Gama glutamiltransferase
GTP	- Guanina trifosfato
GTP	- Guanosina 5' - trifosfato
GTPase	- Guanosina trifosfatase
H	- Horas
HAS	- Hipertensão Arterial Sistêmica
HC	- Hospital das Clínicas
IAM	- Infarto Agudo do Miocárdio
ICC	- Insuficiência Cardíaca Congestiva
IMC	- Índice de massa corporal
IPAQ	- International Physical Activity Questionnaire
IQR	- Intervalo Interquartil
kg	- Quilogramas
kg/cm²	- Relação entre quilogramas e centímetros quadrados
L	- Litros
m	- Metros
MAPK	- Proteinoquinase mitogênica ativada
MCL	- Manchas café com leite
MeSH	- Medical Subjects Headings
MFC	- Monitor de frequência cardíaca
m	- metros
m²	- metros quadrados
mg	- Miligramas
min	- Minutos

mL	- Mililitros
mm	- Milímetros
mmHg	- Milímetros de mercúrio
mmol	- Milimoles
N	- Newtons
N/cm²	- Relação entre newtons e centímetros quadrados
NF	- Neurofibromatose
NF1	- Neurofibromatose tipo 1
NF2	- Neurofibromatose tipo 2
ng	- Nanogramas
NIH	- National Institute of Health
nm	- Nanômetros
O²	- Oxigênio
P	- Peso
P21ras	- Proteínas <i>Ras</i> ligada ao GTP
PA	- Pressão arterial
PAD	- Pressão Arterial Diastólica
PAS	- Pressão Artéria Sistólica
PC	- Perímetro cefálico
Pe_{max}	- Pressão expiratória máxima
PFE	- Pico de fluxo expiratório
PFT	- Proteína farnesitransferase
Pi_{max}	- Pressão inspiratória máxima
PPG-CASA	- Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto
PTH	- Paratormônio

QI	- Quociente de Inteligência
RAF	- Protooncogene Proteinoquinase serina-treonina
Ras	- Proteína ligada ao GTP
RNM	- Ressonância Nuclear Magnética
RX	- Radiografia
SC	- Superfície Corporal
SCH	- Schwannomatose
SN	- Síndrome de Noonan
SPSS	- Statistical Package for Social Sciences
SSDP	- Sinal do Segundo Dedo dos Pés
T4livre	- Tiroxina livre
TC	- Tomografia Computadorizada
TC6M	- Teste de caminhada de 6 minutos
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFP	- Teste de função pulmonar
TMBNP	- Tumores Malignos da Bainha dos Nervos Periféricos
TSH	- Hormônio tireoestimulante
U	- Unidades
UFMG	- Universidade Federal de Minas Gerais
UVB	- Raio Ultravioleta
VD	- Ventrículo direito
VE	- Ventrículo esquerdo
VEF₁	- Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VO_{2max}	- Consumo máximo de oxigênio
VVM	- Ventilação voluntária máxima

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Heredograma familiar da NF1.....	37
FIGURA 2: Mecanismo de ação da proteína neurofibromina.....	39
FIGURA 3A: Manchas café-com-leite no abdome.....	43
FIGURA 3B: Efélides <i>similis</i> axilares e no tronco.....	43
FIGURA 3C: Neurofibromas cutâneos e subcutâneos no dorso.....	43
FIGURA 3D: Neurofibroma plexiforme no tornozelo.....	43
FIGURA 3E: Glioma do nervo óptico.....	43
FIGURA 3F: Nódulos de Lisch na íris.....	43
FIGURA 3G: Displasia da asa do esfenóide esquerdo.....	43
FIGURA 3H: Displasia da tíbia.....	43
FIGURA 4. Sinal do segundo dedo dos pés na NF1.....	51
FIGURA 5: Escoliose não distrófica.....	52
FIGURA 6: Escoliose distrófica.....	53
FIGURA 7: Comparação histológica entre tecido ósseo normal e em indivíduos com NF1.....	57
FIGURA 8: Metabolismo da Vitamina D.....	59

FIGURA 9: Ações da vitamina 1,25(OH) ² D sobre os diversos órgãos.....	61
FIGURA 10: Componentes da aptidão física.....	64
FIGURA 11: Esquema do estudo.....	74
FIGURA 12: Compasso para medida das dobras cutâneas.....	81
FIGURA 13: Avaliação preliminar ao teste de caminhada de 6 minutos.....	83
FIGURA 14: Teste de caminhada de 6 minutos.....	84
FIGURA 15: Medida da força máxima de preensão manual.....	88

LISTA DE GRÁFICOS

- GRÁFICO 1: Média e desvio padrão da força máxima voluntária de apreensão manual em pacientes com neurofibromatose tipo 1 e controles não acometidos pela doença.....55
- GRÁFICO 2: . Capacidade aeróbica (VO_{2max}) expressa em média e desvio padrão em indivíduos com NF1 e voluntários não acometidos pela doença.....67
- GRÁFICO 3: Massa magra estratificada por sexo em indivíduos com NF1 e controles.....104
- GRÁFICO 4: Distância caminhada em TC6M em indivíduos com NF1 e controles.....106
- GRÁFICO 5: Distância caminhada em TC6M, estratificada por sexo, em indivíduos com NF1 e controles.....107
- GRÁFICO 6: Pressão inspiratória máxima, estratificada por sexo, em indivíduos com NF1 e controles.....111
- GRÁFICO 7: Pressão expiratória máxima, estratificada por sexo, em indivíduos com NF1 e controles.....111
- GRÁFICO 8: Força máxima de apreensão manual em indivíduos com NF1 e controles.....113

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Diagnóstico diferencial das neurofibromatoses.....	34
QUADRO 2: Critérios para diagnóstico da NF1 (NIH 1988/1990).....	41
QUADRO 3: Diagnóstico diferencial da NF 1.....	48
QUADRO 4: Frequência e idade de surgimento das características clínicas da NF1.....	50
QUADRO 5: Níveis plasmáticos de referência dos exames laboratoriais	80
QUADRO 6: Níveis plasmáticos de 25(OH)D de referência.....	93
QUADRO 7: Níveis plasmáticos Ca ⁺⁺ , Ca total, fósforo e PTH de referência.....	93

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Índices cardiovasculares funcionais (teste ergométrico) de indivíduos com NF1 e controles.....	68
TABELA 2: Cálculo amostral: poder do teste e tamanho da amostra.....	79
TABELA 3: Caracterização da amostra.....	99
TABELA 4: Medidas antropométricas em indivíduos com NF1 e controles.....	100
TABELA 5: Medidas antropométricas, estratificadas por sexo, em indivíduos com NF1 e controles.....	101
TABELA 6: Composição corporal em indivíduos com NF1 e controles.....	102
TABELA 7: Composição corporal, estratificada por sexo, em indivíduos com NF1 e controles.....	103
TABELA 8: Saturação de O ₂ no início e ao final do TC6M em indivíduos com NF1 e controles.....	105
TABELA 9: Dados vitais e distância caminhada em TC6M.....	105
TABELA 10: Distância caminhada em TC6M, estratificada por sexo, em indivíduos com NF1 e controles.....	107
TABELA 11: Espirometria: valor absoluto, percentual do valor aguardado e valor absoluto após broncodilatador em indivíduos com NF1 e controles..	109
TABELA 12: Força dos músculos respiratórios: valor absoluto e percentual do valor aguardado em indivíduos com NF1 e controles.....	110
TABELA 13: Força máxima de preensão manual, em indivíduos com NF1 e controles.....	112

TABELA 14: Força máxima de preensão manual, estratificada por sexo, em indivíduos com NF1 e controles.....	114
TABELA 15: Tempo dispendido com atividade física em uma semana, informado pelo IPAQ, em indivíduos com NF1 e controles.....	114
TABELA 16: Tempo dispendido com atividade física em uma semana, em cada nível de intensidade, informado pelo IPAQ, em indivíduos com NF1 e controles.....	115
TABELA 17: Tempo de uso do monitor de frequência cardíaca indivíduos com NF1 e controles.....	115
TABELA 18: Percentual do tempo de uso do MFC em cada faixa de frequência cardíaca em indivíduos com NF1 e controles.....	116
TABELA 19: Frequência cardíaca registrada durante o uso do monitor de frequência cardíaca em indivíduos com NF1 e controles.....	117
TABELA 20: Dimensões e volumes medidos em ecocardiografia (Modo M em tons de cinza) em indivíduos com NF1 e controles.....	118
TABELA 21: Massa miocárdica, índice de massa ventricular e espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo, medidos em ecocardiografia, em indivíduos com NF1 e controles.....	120
TABELA 22: Deformação miocárdica (<i>strain</i>) longitudinal em indivíduos com NF1 e controles.....	120
TABELA 23: Níveis séricos de 25 hidroxivitamina D, cálcio total, cálcio iônico, paratormônio e fósforo em indivíduos com NF1 e controles.....	121
TABELA 24: Distribuição dos níveis plasmáticos de 25 hidroxivitamina D, medidos em indivíduos com NF1, de acordo com o critério de Pedrosa e Castro.....	122

TABELA 25: Correlação estatística entre o metabolismo da vitamina D e os fatores determinantes da aptidão física para a saúde em indivíduos com NF1 e controles.....	124
TABELA 26: Correlação estatística entre os fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde e as medidas antropométricas e de composição corporal em indivíduos com NF1 e controles.....	126
TABELA 27: Correlação estatística entre os fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde e o perímetro cefálico em indivíduos com NF1 e controles.....	126
TABELA 28: Correlação estatística entre distância caminhada em TC6M, força máxima de preensão manual e demais fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde em indivíduos com NF1 e controles.....	127
TABELA 29: Modelo de regressão linear multivariado hierárquico para distância caminhada no grupo de indivíduos com NF1.....	128

SUMÁRIO

1. BREVE HISTÓRICO PESSOAL.....	28
2. NEUROFIBROMATOSSES.....	33
2.1. CONCEITO.....	33
2.2. NEUROFIBROMATOSE TIPO 1.....	35
2.2.1. Incidência e complexidade.....	35
2.2.2. Histórico da NF1.....	35
2.2.3. Aspectos genéticos e moleculares da NF1.....	36
2.2.4. Diagnóstico.....	40
2.2.5. Critérios diagnósticos.....	41
2.2.6. Diagnóstico diferencial.....	45
2.2.7. Achados, consequências e complicações.....	48
2.3. ALTERAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS NA NF1.....	51
2.4. DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E VITAMINA D NA NF1.....	56
2.5. QUALIDADE E EXPECTATIVA DE VIDA NA NF1.....	62
2.6. APTIDÃO FÍSICA.....	63
2.6.1. Capacidade aeróbica na NF1.....	65
2. OBJETIVOS.....	72
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	72
2.2. OBJETIVOS ASSOCIADOS.....	72
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	74
3.1. TIPO DE ESTUDO.....	74
3.2. REVISÃO DA LITERATURA.....	75
3.3. POPULAÇÃO ESTUDADA.....	75
3.3.1. Seleção de voluntários.....	76

3.3.1.1. Critérios de inclusão.....	76
3.3.1.2. Critérios de exclusão.....	77
3.3.1.3. Tamanho da amostra.....	78
3.4. VARIÁVEIS.....	79
3.4.1. Avaliação clínica e exames laboratoriais.....	79
3.4.2. Antropometria (peso, estatura e perímetro cefálico).....	81
3.4.3. Composição corporal.....	81
3.4.4. Teste de caminhada de 6 minutos (TC6M).....	82
3.4.5. Testes de função pulmonar.....	85
3.4.5.1. Espirometria.....	85
3.4.5.2. Pressão inspiratória e expiratória máxima.....	86
3.4.6. Força muscular.....	87
3.4.7. Níveis habituais de atividade física.....	88
3.4.7.1. Questionário Internacional de Atividade Física.....	88
3.4.7.2. Monitor de frequência cardíaca.....	89
3.4.8. Ecocardiografia.....	89
3.4.9. Metabolismo da vitamina D.....	92
3.5. ANÁLISE DOS DADOS.....	94
3.6. ASPECTOS ÉTICOS.....	96
4. RESULTADOS.....	98
4.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	98
4.2. ANTROPOMETRIA.....	100
4.3. COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	102
4.4. TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS.....	104
4.5. TESTES DE FUNÇÃO RESPIRATÓRIA.....	108

4.5.1. Espirometria.....	108
4.5.2. Pressão inspiratória e expiratória máxima.....	110
4.6. FORÇA MUSCULAR.....	112
4.7. NÍVEIS HABITUAIS DE ATIVIDADE FÍSICA.....	114
4.7.1. Questionário Internacional de Atividade Física.....	114
4.7.2. Monitor de frequência cardíaca.....	115
4.8. ECOCARDIOGRAFIA.....	117
4.9. METABOLISMO DA VITAMINA D.....	121
4.10. ANÁLISE DE CORRELAÇÃO ESTATÍSTICA.....	123
4.10.1. Vitamina D e aptidão física.....	123
4.10.2. Antropometria, composição corporal e aptidão física.....	125
4.10.3. Distância caminhada, força muscular e aptidão física.....	127
4.11. ANÁLISE MULTIVARIADA.....	128
5. DISCUSSÃO.....	130
5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	130
5.2. DISTÂNCIA CAMINHADA EM TC6M.....	131
5.3. FORÇA MÁXIMA DE PREENSÃO MANUAL.....	134
5.4. TESTES RESPIRATÓRIOS.....	137
5.5. NÍVEIS HABITUAIS DE ATIVIDADE FÍSICA.....	140
5.6. ANTROPOMETRIA E COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	142
5.7. DIMENSÕES CARDÍACAS E FUNÇÃO MIOCÁRDICA.....	143
5.8. VITAMINA D.....	145
6. CONCLUSÕES.....	151
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	154

APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO GRUPO NF1.....	168
APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO GRUPO CONTROLE.....	170
APÊNDICE C: QUESTIONÁRIO DE INFORMAÇÕES GERAIS.....	172
APÊNDICE D: MEDIDA DAS DOBRAS CUTÂNEAS.....	173
APÊNDICE E: REGRESSÃO LINEAR SIMPLES ENTRE AS VARIÁVEIS DE ECOCARDIOGRAFIA E AS DE ANTROPOMETRIA E COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	174
APÊNDICE F: ANÁLISE DE VARIÂNCIA (ANOVA).....	178
APÊNDICE G: ESTRATÉGIA DE SELEÇÃO DAS VARIÁVEIS PARA O MODELO FINAL DE REGRESSÃO LINEAR MULTIVARIADO HIERÁRQUICO.....	180
APÊNDICE H: ARTIGO PUBLICADO NO AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS.....	181
ANEXO A: PROTOCOLO DE ATENDIMENTO DO CRNF.....	186
ANEXO B: PROTOCOLO PARA TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS DO LABORATÓRIO DE FUNÇÃO PULMONAR DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS.....	190
ANEXO C: QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (VERSÃO CURTA).....	192
ANEXO D: CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (COEP/UFMG).....	194

RESUMO

Racional: A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética, autossômica dominante, que se caracteriza por alterações neurocutâneas, mas também com acometimento multissistêmico e uma ampla variedade de características clínicas e diferentes níveis de gravidade. Foi observado que os indivíduos com NF1 têm força máxima de preensão manual reduzida, menor expectativa e qualidade de vida, comprometimento cardiovascular mais frequente e mais precoce do que a população em geral, bem como diminuição da capacidade aeróbica. Déficits de coordenação motora fina e menor habilidade motora também foram demonstrados em indivíduos com NF1. Aptidão física é o conjunto de atributos relacionados à habilidade de realizar atividade física. A aptidão física relacionada à saúde é determinada pela capacidade aeróbica, composição corporal e constituição musculoesquelética (flexibilidade, força e resistência muscular). Desta forma, cogitamos a possibilidade de que a aptidão física esteja comprometida nos indivíduos com NF1.

Objetivo: Avaliar se a aptidão física de indivíduos com NF1 está diminuída quando comparada à de voluntários não acometidos pela doença, pareados por sexo e idade.

Casuística e Métodos: Uma amostra de 22 pacientes atendidos no Centro de Referência em Neurofibromatose de Minas Gerais (CRNF-MG) foi pareada por sexo e idade a 22 voluntários não acometidos pela doença e avaliados quanto à: antropometria, composição corporal, distância caminhada em teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), função pulmonar (espirometria), força dos músculos respiratórios (pressão inspiratória - $P_{i_{max}}$ e expiratória máxima - $P_{e_{max}}$), força máxima de preensão manual (F_{max}), níveis habituais de atividade física, massa miocárdica e função cardíaca (ecocardiografia).

Resultados: Os indivíduos com NF1 apresentaram menor índice de massa corporal (IMC) e menor percentual de gordura (G%) que os controles. Observamos, ainda, menor distância caminhada em TC6M, menor F_{max} e menor força dos músculos respiratórios entre os indivíduos com a doença. A espirometria mostrou não haver

diferença quanto à função pulmonar dos dois grupos. A ecocardiografia demonstrou massa miocárdica semelhante e função cardíaca normal na comparação de indivíduos com NF1 e seus controles.

Conclusões: Os indivíduos com NF1 apresentaram menor aptidão física (menor distância caminhada em TC6M, menor F_{max} , menor Pi_{max} , menor Pe_{max}) que os voluntários não acometidos pela doença. Em conjunto, os resultados deste estudo representam um comprometimento da aptidão física para a saúde e, conseqüentemente, do desempenho na realização das atividades diárias entre os indivíduos com NF1.

ABSTRACT

Background: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetic autosomal dominant disease characterized by neurocutaneous signs but also a multisystem disorder with a wide variety of clinical manifestations and different levels of severity. It has been observed that individuals with NF1 have reduced handgrip force, shorter life expectancy and quality of life, more frequent and earlier cardiovascular involvement than the general population as well as decreased aerobic capacity. Fine motor coordination deficits and poorer motor proficiency have also been demonstrated in individuals with NF1. Physical fitness is a set of attributes related to the ability to perform physical activity. The health-related physical fitness is determined by aerobic capacity, body composition, and musculoskeletal constitution (flexibility, muscular strength and endurance). We hypothesised that physical fitness is impaired in individuals with NF1.

Objective: To evaluate if individuals with NF1 have decreased physical fitness compared with unaffected controls matched by sex and age.

Patients and Methods: A sample of 22 patients attended at the Neurofibromatosis Outpatient Reference Center was matched by age and sex to 22 unaffected volunteers and evaluated for: anthropometry, body composition, distance covered in 6 minutes' walk test (6MWT), lung function (spirometry), respiratory muscle strength (maximum inspiratory and expiratory pressure), maximal handgrip force, habitual levels of physical activity, cardiac function and myocardial mass (echocardiography).

Results: Individuals with NF1 presented lower body mass index (BMI) and lower fat percentage than controls. We also observed shorter distance on the 6MWT, reduced handgrip force and respiratory muscle strength among individuals with the disease. Spirometry showed respiratory function was not different in both groups. Echocardiography showed similar myocardial mass and normal cardiac function in comparing individuals with NF1 and their controls.

Conclusion: Individuals with NF1 presented with reduced physical fitness (shorter distance on the 6MWT, reduced F_{\max} and respiratory muscle strength) than unaffected controls. All together, this study results show physical fitness impairment which represents poorer performance in carrying out daily activities among individuals with NF1.

INTRODUÇÃO

*Se as coisas são inatingíveis
Ora... não é motivo para não querê-las
Que tristes os caminhos
Se não fora a presença distante das estrelas.*

Mario Quintana

1. BREVE HISTÓRICO PESSOAL

Este trabalho, aqui apresentado como Tese de Doutorado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto (PPG-CASA) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), é um marco em minha breve trajetória acadêmica e um momento de grande importância em minha vida pessoal e profissional.

Para melhor compreender esta trajetória, faz-se necessário voltar ao ano de 2004, quando, atuando como Médica de Família e prestando assistência na Atenção Primária à Saúde, concluí uma especialização *lato sensu* em Treinamento Esportivo na Faculdade de Educação Física e Terapia Ocupacional da UFMG. Meu grande interesse pela Ciência do Esporte foi a motivação inicial e, ao final do curso, apresentei a monografia “Reflexões para a efetiva participação da Educação Física no Programa de Saúde da Família”. Sob a orientação do Dr. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues (LOR), fiz minha primeira excursão pelo ambiente acadêmico e minha primeira tentativa pessoal de unir dois dos meus interesses: a Medicina e a Ciência do Esporte.

Ao concluir a especialização, meu crescente interesse pela docência me fez buscar pelo Mestrado que, por caminhos tortuosos, veio a se tornar possível a partir da oportunidade oferecida pelo Dr. Luiz Oswaldo e pelo Dr. Nilton Alves de Rezende de me juntar a eles no então recém-criado Centro de Referência em Neurofibromatose de Minas Gerais (CRNF). O CRNF, criado pelo Dr. Luiz Oswaldo e pelo Dr. Nilton em 2005, foi uma resposta à demanda por atendimento à saúde por parte dos indivíduos com Neurofibromatose (NF) e membros da então já existente Associação

Mineira de Apoio aos Portadores de Neurofibromatose (AMANF). Como médica e aluna, me juntei aos Professores no esforço de construção do conhecimento para melhor cuidar e instruir os primeiros pacientes atendidos CRNF, que funciona, desde a sua inauguração, no Anexo da Dermatologia do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG.

A linha de pesquisa em NF foi criada (2006) e, como Projeto de Pesquisa para o Mestrado, avaliamos 182 famílias do CRNF, buscando obter um quadro mais abrangente das características fenotípicas por eles apresentadas e terminamos por observar clinicamente uma hipotonia muscular (32% dos pacientes), até então não descrita em pacientes com NF1 ¹. Este achado motivou a medida, inédita na ocasião, da força máxima de preensão manual (F_{max}) em um grupo de pacientes com NF1 que mostraram F_{max} reduzida, simetricamente, quando comparados a voluntários saudáveis pareados por sexo e idade. Este achado foi publicado de forma independente dos resultados gerais da Dissertação de Mestrado (Mestrado concluído no PPG-CASA 2006/2008) e acabou por ser aceito internacionalmente como uma característica fenotípica da NF1 ².

Neste período, ocorreram relatos de diminuição de densidade mineral óssea e de possíveis alterações do metabolismo da Vitamina D na NF1, estudos estes motivados pelos acometimentos esqueléticos típicos da doença. Diante disso, como Projeto de Pesquisa para o Doutorado, decidimos por aprofundar a pesquisa sobre transtornos musculoesqueléticos na NF1, verificar potencial participação do metabolismo da Vitamina D na determinação do fenótipo muscular da NF1 (sabendo que músculos e ossos possuem uma relação íntima de desenvolvimento, e que

ambos podem ser influenciados pelo metabolismo da Vitamina D) e ampliar o conhecimento sobre o potencial impacto destas alterações musculoesqueléticas na capacidade física dos indivíduos acometidos pela doença.

No estudo piloto para esta Tese de Doutorado demonstramos que um grupo de indivíduos com NF1 apresentou capacidade aeróbica reduzida (avaliada a partir teste ergométrico) quando comparada à de indivíduos não acometidos pela doença. Estes resultados foram apresentados como pôster na conferência anual sobre NF (2011), organizada pela *Children's Tumor Foundation* (CTF), em Jackson Hole, Estados Unidos (EUA), onde recebemos a premiação pelo melhor pôster em pesquisa clínica do evento.

A participação em eventos internacionais, o reconhecimento pela comunidade científica do nosso pioneirismo no estudo do fenótipo muscular e a participação na organização do 2º Simpósio Internacional em Neurofibromatose, ocorrido na Faculdade de Medicina da UFMG em outubro de 2009, com a participação de autoridades mundiais na doença (*Dr. Vincent Riccardi, Dr. Bruce Korf e Dr. David Viskochil*) possibilitaram um maior contato com outros pesquisadores dedicados ao estudo das Neurofibromatoses, aqui no Brasil e no exterior.

O interesse em comum a respeito do fenótipo musculoesquelético na NF1 e sobre o papel da Vitamina D na determinação deste fenótipo resultou em um convite e acordo para um Doutorado Sanduiche (como bolsista do Programa Ciência sem Fronteiras, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq), sob a supervisão do experiente *Dr. David Viskochil*, na Universidade de

Utah, EUA. Durante 5 meses, pude observar o atendimento de pacientes com NF1 atendidos pela equipe da Divisão de Genética Pediátrica da Universidade de Utah, além de conhecer e discutir os Projetos de Pesquisa em NF1 em andamento. A observação do atendimento clínico me deixou a grata impressão de que, guardadas as diferenças culturais, econômicas e sociais entre os dois países, prestamos hoje, no CRNF, um atendimento de qualidade aos mais de 600 pacientes atendidos ao longo dos últimos 7 anos.

O processo de publicação do artigo referente à capacidade aeróbica em pacientes com NF1 atendidos no CRNF ³, o exame de qualificação para o Doutorado e o período de intercâmbio no exterior mostraram a necessidade de abordar a capacidade física na NF1 de maneira mais abrangente, buscando dissecar os diferentes fatores que a determinam e que possam estar alterados nos indivíduos com a doença. As reflexões sobre os mecanismos fisiopatológicos potencialmente envolvidos na menor capacidade aeróbica na NF1 nos levaram, ainda, a cogitar sobre um possível acometimento do músculo estriado cardíaco resultando em alteração da função e/ou da massa miocárdica contribuindo para este achado.

Esta Tese de Doutorado contem as informações sobre nosso trabalho no processo de construção do conhecimento referente ao fenótipo musculoesquelético da NF1, à participação da Vitamina D na determinação deste fenótipo, à aptidão física para a saúde dos indivíduos acometidos pela doença e a possíveis alterações da função cardíaca e/ou da massa miocárdica correlacionadas à menor capacidade aeróbica previamente observada na NF1.

A oportunidade de formalizar e apresentar o que foi observado até aqui, discutindo nossos achados com outros pesquisadores e demais interessados, apresenta-se como um momento para consolidarmos nossa posição como membros da comunidade científica que se dedica ao estudo das Neurofibromatoses (parafrazeando o *Dr. Vincent Riccardi*, os “*Recklinghausenlogistas*”) e para avaliar as contribuições feitas.

Pessoalmente, o momento parece propício para uma breve parada e para reflexão e avaliação dos próximos passos. A sensação é de gratidão pelo caminho percorrido, pelas experiências vividas, pelas companhias ao caminhar, por minhas escolhas nem sempre certeiras e pelo tempero que só o acaso sabe acrescentar. Gratidão pelos Professores, colegas, pacientes e desconhecidos, que se fizeram amigos, pelas oportunidades construídas e aproveitadas, pelo crescimento pessoal difícil de medir. A expectativa é de prosseguir nesta caminhada que me transformou da então Médica de Família, com um incipiente interesse pela docência, em uma privilegiada partícipe deste grupo de curiosos, persistentes e inquietos cientistas.

Sigo na esperança de que este trabalho de busca por entendimento e compreensão, do qual agora faço parte, se reflita em avanços e melhorias para o cotidiano dos indivíduos com Neurofibromatose que são, ao mesmo tempo, motivação e fim deste esforço.

2. NEUROFIBROMATOSES

2.1. CONCEITO

Neurofibromatose (NF) é uma denominação genérica para três doenças de origem genética, que causam o crescimento de tumores nos tecidos nervosos e podem acometer outros tecidos como a pele e os ossos⁴. As NF apresentam-se sob três formas clínicas: Neurofibromatose tipo 1 (NF1), Neurofibromatose tipo 2 (NF2) e Schwannomatose (SCH)⁵.

A NF1 é causada por mutações, herdadas ou novas, no cromossomo 17, que resultam em disfunção de uma proteína mais comumente conhecida por sua função supressora do crescimento de tumores, denominada neurofibromina. Os sinais clínicos mais frequentes da NF1 são as manchas café com leite (MCL) e os neurofibromas cutâneos que geralmente surgem, respectivamente, na infância e adolescência, e podem estar acompanhadas de alterações esqueléticas⁶.

A NF2 é clínica e geneticamente distinta da NF1, causada por mutações no cromossomo 22, com disfunção de uma proteína chamada merlina. Caracteriza-se pela presença de schwannomas vestibulares, geralmente bilaterais, meningiomas intra ou extracerebrais e schwannomas das raízes dorsais dos nervos espinhais, causando perda auditiva e alteração do equilíbrio, que se manifestam, inicialmente, na vida adulta^{7,8}.

A SCH é o terceiro tipo de NF identificada nos pacientes com múltiplos schwannomas, porém sem acometimento vestibular. Ainda com localização do gene e alteração molecular pouco compreendidas, a SCH caracteriza-se clinicamente pela

dor neuropática de difícil tratamento na vida adulta ^{9,10}. O quadro 1 resume as principais características e diferenças entre os três tipos de neurofibromatoses (NF1, NF2 e SCH).

QUADRO 1
Diagnóstico diferencial das neurofibromatoses ⁴⁻¹⁰

	NF1	NF2	Schwannomatose
Local do gene	Cromossomo 17 (locus q11.2)	Cromossomo 22 (locus q12.2)	Desconhecido INI e outros
Início das manifestações	Infância	Início da vida adulta	Vida adulta >30 anos
Manifestações típicas	Manchas café com leite	Perda auditiva e/ou distúrbios do equilíbrio	Dor
Manifestações oculares	Nódulos de Lisch	Catarata subcapsular posterior juvenil	Nenhuma
Aspectos de desenvolvimento	Macrocrania, baixa estatura, déficits de aprendizagem	Normal	Normal
Tumores mais comuns	Neurofibromas cutâneos e plexiformes, glioma óptico	Schwannomas vestibulares bilaterais, meningiomas, ependimomas	Schwannomas, exceto vestibulares
Incidência	1:2.500 a 1:7.800	1:20.000 a 1:40.000	1:40.000
Risco de câncer	Aumentado	Habitual	...
Acometimento ósseo	Displasia	Não é observado	Não é observado
Hereditariedade	Autossômica dominante com penetrância completa	Autossômica dominante com penetrância completa	Variável

2.2. NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

2.2.1. Incidência e complexidade

A NF1 é a doença humana mais frequente causada pelo defeito de um único gene¹¹, com prevalência estimada de 1:3.500 indivíduos¹². A prevalência pode variar de acordo com a faixa etária estudada e uma vez que a mortalidade nos primeiros anos de vida reduziria o número de pessoas com NF1, fazendo com que a incidência estimada da doença seja de 1:2.500 nascidos vivos¹³. Quando comparada a outras doenças raras mais reconhecidas, a NF1 é mais frequente do que a fibrose cística (1:9.000)¹⁴ e mesmo do que o diabetes mellitus tipo 1 (1:13.000)¹⁵.

Três características tornam a NF1 bastante complexa do ponto de vista clínico: multiplicidade de órgãos que podem ser acometimentos, variabilidade de expressão interindividual e imprevisibilidade da evolução natural¹⁶.

2.2.2. Histórico da NF1

Em 1768, *Arkenstide*, descreveu o atendimento de um paciente com tumores fibrosos cutâneos disseminados, provavelmente portador de NF1, e que teria herdado a condição de seu pai¹⁷. Entretanto, apenas em 1882, o médico *Friedrich Daniel von Recklinghausen* definiu o termo neurofibroma e descreveu a doença de maneira praticamente completa, confirmando a origem nervosa dos tumores. Até hoje, a NF1 é reconhecida com o seu nome (*Morbus Recklinghausen*) e, desta forma, o termo “doença de von Recklinghausen” só deve ser utilizado para definir a neurofibromatose do tipo 1. A NF1 era também reconhecida como a doença do “homem elefante”, um erro histórico, uma vez que *Joseph Merrick* era provavelmente portador da *Síndrome de Proteus*⁵.

Em 1900, *Thomson* reuniu relatos de que a NF1 apresentava caráter hereditário. Em 1918, *Prieser e Davenport* definiram que a doença não era ligada ao sexo e estabeleceram o seu caráter dominante. Em 1937, *Lisch* concluiu que os nódulos encontrados na íris eram patognomônicos da NF1 e sugeriu a realização de exames oftalmológicos pela frequência da manifestação ¹⁸.

No final da década de 90, *Barker e colaboradores* ¹⁹ e *Seizinger e colaboradores* ²⁰ mapearam o gene NF1 no cromossomo 17 e o gene NF2 no cromossomo 22. Em 1988 a Conferência do *National Institute of Health* (NIH) definiu os critérios diagnósticos e a nomenclatura para NF1 e NF2 ²¹, bem como estabeleceu os primeiros parâmetros para o acompanhamento dos pacientes acometidos pelas doenças ¹⁸.

2.2.3. Aspectos genéticos e moleculares da NF1

Em aproximadamente 50% dos casos, a doença é herdada de um dos pais, de forma autossômica dominante, com penetrância completa (FIG. 1). Entretanto, os demais pacientes não apresentam história familiar de NF1, sugerindo uma alta incidência de novas mutações, que podem ocorrer no óvulo, no espermatozoide ou no embrião ^{13,22}.

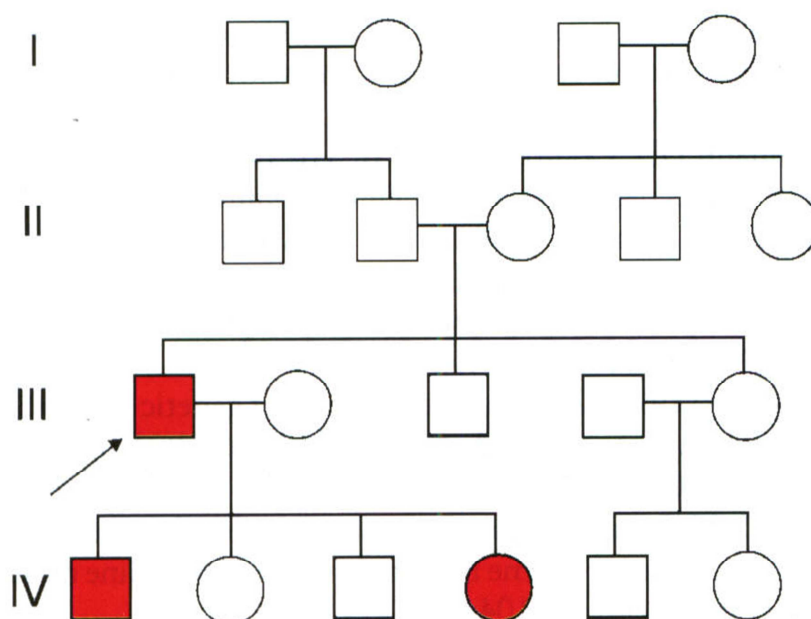


FIGURA 1

Heredograma familiar mostrando um progenitor afetado pela NF1 na geração III, o qual passou o gene mutado para dois de seus filhos integrantes da geração IV

Fonte: Geller M, Bonalumi A, 2004, p. 245¹⁸

O gene *NF1* localiza-se na região pericentromérica do cromossomo 17 e atua como supressor de tumores e regulador do crescimento celular em alguns tipos de células^{19,22}. Trata-se de um gene complexo (contendo 60 éxons) que expressa isoformas diferentes do RNA mensageiro na maioria dos tecidos (incluindo os musculares, liso e estriado), mas principalmente naqueles originados da crista neural no cérebro, medula e nervos periféricos. O gene *NF1* é responsável pela síntese da proteína neurofibromina, que se expressa, em quase todos os tecidos na vida embrionária e, na fase adulta, predominantemente nos tecidos nervosos^{23,24}.

A neurofibromina é uma proteína citoplasmática extensa (2818 aminoácidos), com uma pequena parte central homóloga à família das proteínas ativadoras da guanosina trifosfatase - GTPase (GAP), envolvidas na modulação e controle da atividade da proteína *p21ras*. A *p21ras*, identificada, inicialmente, ao ser produzida pelo oncogene do vírus do sarcoma do rato (*ras*) de Harvey (*p21*), é uma pequena proteína que apresenta papel fundamental na via mitogênica intracelular, participando do processo de crescimento e apoptose celular.

Uma vez que a ativação da via *ras* está relacionada com o aumento da proliferação celular, a perda da função GAP da neurofibromina resultaria em aumento do nível de *ras* ativado, e conseqüentemente numa maior predisposição para a formação de tumores benignos e malignos ²⁵⁻²⁷ (FIG. 2). Os tumores e outras alterações encontrados na NF1 apresentam células com disfunção da neurofibromina decorrente da perda da heterozigossidade. Sendo assim, todas as células de um indivíduo com NF1 possuem um dos alelos com a mutação no gene para a neurofibromina. No entanto, é preciso que o outro alelo (sem mutação) sofra também uma alteração (chamada de segunda lesão) para que a insuficiência de neurofibromina resulte em displasia ²⁵.

Como esta porção central da neurofibromina representa apenas uma pequena parte da molécula, especula-se que algumas características clínicas da NF1 possam ser resultado de outra função (não *rasGAP*) da proteína ²⁸.

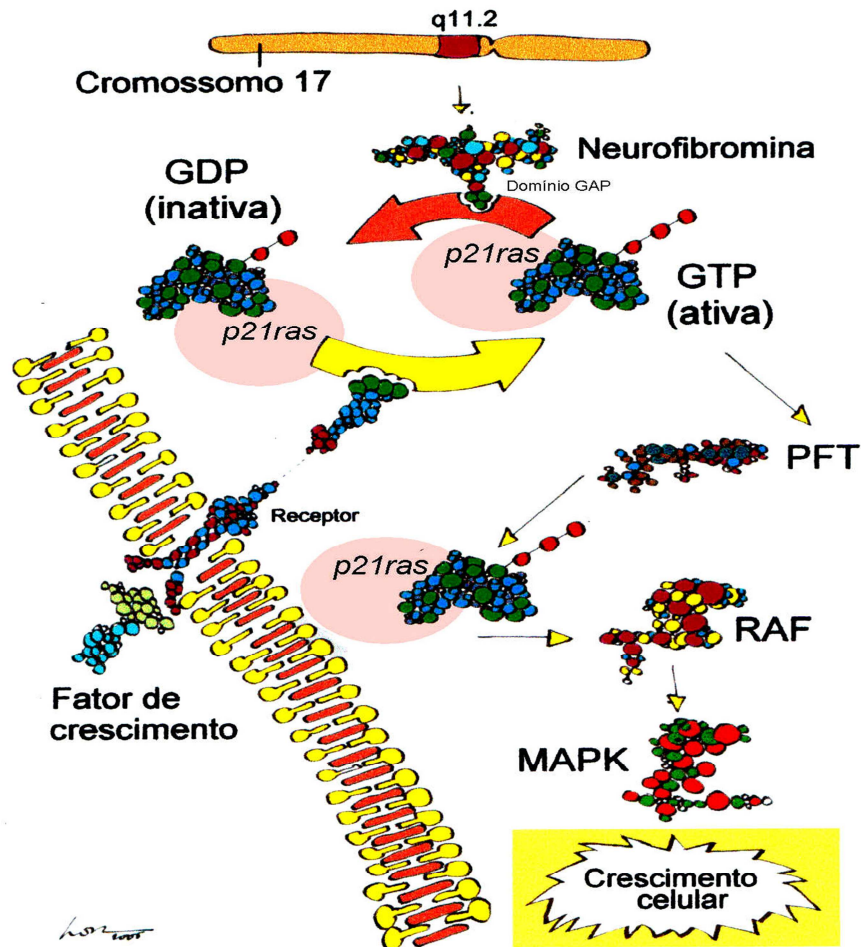


FIGURA 2

Mecanismo de ação da proteína neurofibromina

Fatores estimulantes do crescimento alcançam receptores na membrana celular, ativando o GEF (em inglês, *guanine exchange factor*), o que ativa a GDP (*guanine difosfato*) para GTP (*guanine trifosfato*), liberando energia para ativar a *p21ras*, que, por sua vez pode ser ancorada na membrana celular pela PFT (*protein farnesil-transferase*). Ancorada, a *p21-ras* pode ativar, por exemplo, a RAF (*proto-oncogene serine/threonine-protein kinase*) que resulta em ativação da MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), o que desencadeia a mitogênese. Outras vias de ação da *p21-ras* ativada (não representadas) inibem a apoptose. O resultado geral é proliferação celular (adaptado por LOR de Gottfried et al., 2006)²⁵

O gene *NF1* apresenta alta taxa de mutação (1×10^{-4} gameta por geração) e várias mutações no gene *NF1* já foram identificadas e estudadas com detalhe, mas não se conseguiu estabelecer uma correlação específica entre o tipo de mutação e a maior parte dos fenótipos da NF1. Tal fato deve-se à possível existência de outros

mecanismos (não *rasGAP*) envolvidos na gênese das alterações clínicas da NF1, ao tamanho do gene (60 éxons), à localização das mutações e à sensibilidade dos métodos diagnósticos utilizados^{12,29}, assim como ao ambiente genético individual³⁰. A NF1 apresenta expressão fenotípica extremamente variada, inclusive na mesma família, e até mesmo entre gêmeos univitelinos^{12,29}.

2.2.4. Diagnóstico

Os critérios para o diagnóstico da NF1 são essencialmente clínicos e baseados na presença de manchas café com leite (MCL), neurofibromas dérmicos e plexiformes, efélides *similis* axilares e/ou inguinais, nódulos de Lisch, tumores das vias ópticas, displasias ósseas e história familiar³¹. Trata-se, no entanto, de uma doença multissistêmica com possível acometimento oftalmológico, musculoesquelético, cardiovascular, endócrino, neurológico central e periférico e dificuldade de aprendizagem^{32,33}. Além disso, o comportamento afetivo, as alterações da voz, da fala e do processamento auditivo contribuem para as dificuldades de inserção social dos pacientes com NF1³⁴⁻³⁸.

O diagnóstico da NF1 é clínico e baseia-se no achado de pelo menos dois critérios diagnósticos de acordo com o Consenso do National Institute of Health (NIH) dos EUA^{21,39} (QUADRO 2).

QUADRO 2

Critérios para o diagnóstico da NF1 (NIH de 1988 e 1990) ^{21,39}

-
1. Seis (6) ou mais manchas café com leite (maiores que 0,5 cm de diâmetro no pré-púbere, e maior que 1,5 cm de diâmetro no pós-púbere)
 2. Dois (2) ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou (um) 1 neurofibroma plexiforme
 3. Efélides *similis* em áreas de dobras (regiões axilares e inguinais)
 4. Displasia da asa do esfenóide ou afilamento da cortical dos ossos longos, com ou sem pseudoartrose
 5. Dois (2) ou mais nódulos de Lisch
 6. Glioma óptico
 7. Parente de primeiro grau com diagnóstico de certeza de neurofibromatose tipo 1 (pais, irmão ou filho)
-

O teste genético para identificação de mutações no gene *NF1* está indicado em alguns casos específicos de difícil diagnóstico clínico, podendo também ser útil para o diagnóstico pré-natal. No entanto, não se trata de exame destinado à realização de rastreamento da doença e, quando indicado, deve ser precedido de aconselhamento genético. Também não está indicado o uso sistemático de biópsias de neurofibromas e de outras lesões identificadas com objetivo de diagnosticar a NF1³³.

2.2.5. Critérios diagnósticos

As MCL são máculas com bordas bem definidas e tornam-se mais escuras com a exposição ao sol. Manifestação clínica mais comum da NF1, as MCL geralmente estão presentes ao nascimento ou tornam-se evidentes nos primeiros dois anos de vida ³² (FIG. 3A).

As efélides (sardas) *similis* são máculas lentiginosas, de coloração semelhante à das MCL, porém menores. Localizam-se, com maior frequência, nas regiões axilares e/ou inguinais (regiões do corpo não expostas ao sol) e são a segunda manifestação mais frequente da NF1. São observadas em até 90% dos pacientes com NF1 até os sete anos de idade e são úteis na confirmação precoce do diagnóstico ⁴⁰⁻⁴² (FIG. 3B).

Os neurofibromas são tumores benignos da bainha dos nervos periféricos e podem ser cutâneos, subcutâneos ou plexiformes. Os neurofibromas cutâneos são geralmente assintomáticos (raramente causam dor) e ocasionalmente provocam prurido ³¹ (FIG. 3C). Do ponto de vista histológico são constituídos por células de Schwann, fibroblastos, células perineurais, endoteliais e mastócitos ¹⁸. Não costumam desenvolver-se antes da pré-adolescência, mas quanto mais precocemente aparecem, maior a probabilidade de que sejam mais numerosos e mais disseminados na idade adulta ⁴³. São observados em 84% dos pacientes com NF1 aos 20 anos de idade ⁴⁰.

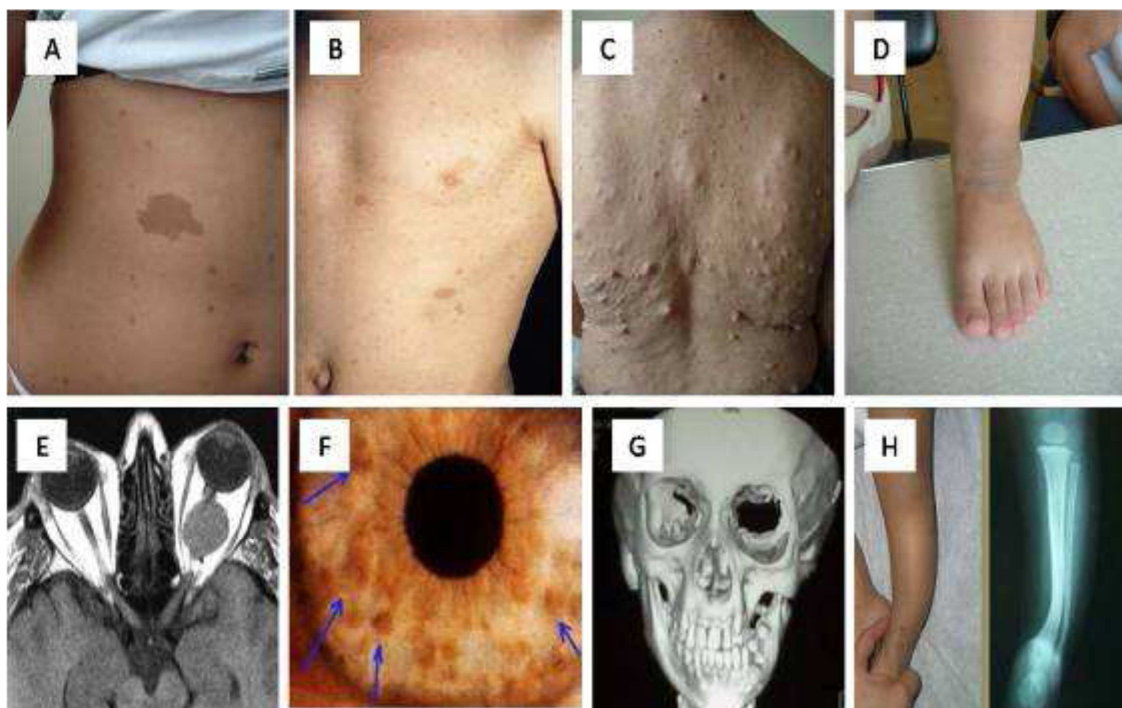


FIGURA 3

Imagens das lesões que constituem critérios diagnósticos para a Neurofibromatose do Tipo 1

A) Manchas café com leite; B) Efélides *similis* axilares; C) Neurofibromas cutâneos e subcutâneos; D) Neurofibroma plexiforme pequeno no tornozelo; E) Glioma óptico; F) Nódulos de Lisch; G) Displasia do esfenoide; H) Displasia da tíbia (Fotos obtidas de pacientes do CRNF)

Os neurofibromas plexiformes geralmente acompanham o trajeto de um nervo e apresentam-se como uma massa de tecido mole sob a pele (FIG. 3D). Podem estar associados à hiperpigmentação e/ou hipertricose. Observamos 34,1% de plexiformes em estudo anterior realizado no CRNF ¹, o que está de acordo com outro estudo brasileiro que observou prevalência de 26,9% para plexiformes visíveis ao exame físico ⁴⁴. No entanto, estudos que utilizaram ressonância nuclear magnética (RNM) de maneira sistemática para a identificação destes tumores descrevem prevalência de até 40% ⁴⁵. São geralmente congênitos e primariamente benignos, embora exista uma chance de 9 a 13% de transformação maligna dos

plexiformes para os chamados tumores malignos da bainha dos nervos periféricos (TMBNP) ⁴⁶.

O glioma óptico é um tumor das vias ópticas, geralmente um astrocitoma pilocítico de baixo grau, que acomete aproximadamente 15% dos pacientes com NF1. É o tumor de sistema nervoso central mais comum na NF1 e seu diagnóstico ocorre mais frequentemente até os sete anos de idade. ^{47,48}. Apesar de serem, em sua maioria, benignos, estes tumores podem ocasionar comprometimento visual e distúrbios endócrinos. Cerca de 30 a 50% dos gliomas ópticos diagnosticados tornam-se sintomáticos e exigem tratamento ^{49,50} (FIG. 3E).

Os nódulos de Lisch são hamartomas da superfície da íris, assintomáticos, visíveis com a utilização de lâmpada de fenda e, quando presentes em número superior a dois, são considerados exclusivos da NF1, constituindo critério útil para confirmação do diagnóstico. Sua avaliação histopatológica demonstrou a presença de células pigmentadas, células semelhantes aos fibroblastos e mastócitos, mostrando um padrão semelhante ao dos neurofibromas ⁵¹ (FIG 3F).

O acometimento ósseo considerado característico da NF1 é a displasia. O termo displasia define localização ou crescimento inadequado das células de um tecido. A displasia óssea primária, típica da NF1, é uma anormalidade intrínseca do desenvolvimento ósseo e difere da displasia secundária a influências mecânicas ou locais. O acometimento ósseo craniofacial mais característico da NF1 é um defeito unilateral da asa maior do osso esfenóide ^{6,52}. Embora possa ocorrer em pacientes sem NF1, 50% dos casos estão associados à doença. Acomete de 3 a 7% dos

pacientes com NF1. Pode estar associada à elevação da fissura orbital e raramente à exoftalmismo pulsátil. É diagnosticada através da realização de radiografia ou tomografia computadorizada (TC) ⁵³ (FIG. 3G).

A prevalência de displasia da tíbia, com ou sem pseudoartrose, em paciente com NF1 é de aproximadamente 1-4%. A tíbia é o osso longo mais frequentemente envolvido, embora em alguns casos possa ocorrer acometimento simultâneo da fíbula do mesmo lado ⁵⁴. A displasia da tíbia apresenta-se tipicamente na infância, como uma curvatura unilateral, anterolateral da perna, podendo representar acometimento grave ⁵² (FIG. 3H). O tratamento deve ser individualizado, diante da inexistência de uma técnica universalmente efetiva. Na displasia da tíbia, com pseudoartrose, o fracasso em se conseguir a fusão óssea após várias tentativas pode conduzir à necessidade de amputação do membro afetado ⁵⁵.

2.2.6. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da NF1 inclui a NF2 e a schwannomatose, outros acometimentos que curse com a presença de MCL e/ou alterações pigmentares da pele e tumores cutâneos que se assemelhem aos neurofibromas, além de síndromes que produzem hipercrecimento localizado ³¹. A presença de uma ou duas MCL, sem significado patológico associado, é observada em aproximadamente 10% da população em geral ⁴¹.

A NF1 pode apresentar-se de forma atípica devido ao mosaicismo. Os casos de mosaicismo surgem de mutações somáticas ocorridas em população geneticamente normal. Clinicamente, o que se observa são dois fenótipos distintos, determinados

pelo momento e pelo tipo de tecido acometido pela mutação somática: doença generalizada e doença localizada ou segmentar.

O mosaicismo na NF1 que se manifesta como doença generalizada é clinicamente indistinguível da doença herdada ou causada por nova mutação. Já a forma segmentar da NF1 varia clinicamente, geralmente apresentando-se com lesões em partes delimitadas do corpo. Este último tipo de apresentação clínica resulta de mutações mais tardias no processo de embriogênese e sua localização e extensão dependem do tipo de célula acometida pela mutação. A neurofibromatose segmentar costuma cursar com complicações menos numerosas e menos graves, além de haver uma menor probabilidade de transmissão para a próxima geração^{56,57}.

A síndrome de Noonan (SN) é uma doença autossômica dominante geneticamente distinta da NF1. Ocorre, no entanto, sobreposição de algumas das características clínicas da NF1 e da SN, como: MCL, estenose pulmonar, baixa estatura, *pectus excavatum*, alterações esqueléticas e déficit de aprendizagem. Múltiplos casos de associação entre a NF1 e a SN já foram descritos, inclusive dentro de uma mesma família (neurofibromatose tipo 1 com fenótipo de Noonan).

Postula-se que haja uma interação entre os produtos das mutações do gene *NF1* e do gene *PTPN11*, identificado em aproximadamente 50% dos portadores da SN, que justifique a associação entre as duas síndromes^{58,59}. Entretanto, não há evidências de que exista um fenótipo distinto que defina esta associação. É possível que, simplesmente, indivíduos com NF1 apresentem, ocasionalmente, fâcias típica do fenótipo de Noonan⁵⁸.

Recentemente foi descrita uma mutação autossômica dominante no gene *SPRED1*, cujos portadores apresentam manchas café com leite, efélides, macrocrania e dificuldade de aprendizagem (*Síndrome de Legius*), mas não desenvolvem tumores com a mesma frequência que pacientes com NF1. Estima-se que 1,2 a 2,9% dos pacientes diagnosticados com NF1 sejam, na verdade, portadores de mutação no gene *SPRED1* (*Síndrome de Legius*). Estes indivíduos devem receber aconselhamento genético e acompanhamento clínico distinto daquele dedicado aos indivíduos com NF1, o que tem tornado mais frequente a necessidade de avaliação genética em busca por mutações do gene NF1 e do gene *SPRED1* nos casos suspeitos^{60,61}.

A lipomatose, com a presença de múltiplos lipomas, e também herdada de forma autossômica dominante, pode gerar dúvida diagnóstica com os neurofibromas, principalmente pela localização das lesões predominantemente no tronco, coxa e extremidade distal dos membros superiores. Algumas vezes faz-se necessária a realização de biópsia para diferenciar as lesões⁶².

A síndrome de Watson é caracterizada por MCL, estenose pulmonar, baixa estatura e déficit cognitivo. Trata-se de uma doença autossômica dominante rara, distinta da NF1, com um fenótipo uniforme em famílias e com algumas mutações no gene NF1 já descritas em famílias e indivíduos acometidos⁶³.

A síndrome de LEOPARD caracteriza-se por lentigo, alterações eletrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenose pulmonar, anomalia de genitália, retardo do crescimento e surdez neurossensorial⁶⁴. Mutações no gene *PTPN11* foram

identificadas associadas à síndrome de Leopard, o que indica que ela seja alélica à SN^{58,59}. O quadro 3 resume esses e outros acometimentos que exigem diagnóstico diferencial com a NF1.

QUADRO 3

Diagnóstico diferencial da NF1^{8, 10, 31, 57-66}

Outros tipos de neurofibromatose

- Neurofibromatose segmentar ou localizada
- NF 2 – schwannoma vestibular bilateral, schwannomas espinhais, cranianos, cutâneos e dos nervos periféricos, meningiomas do SNC, gliomas, catarata juvenil
- Schwannomatose – schwannomas espinhais, cutâneos e dos nervos periféricos

Condições que sobrepõem características clínicas com a NF1

- Síndrome de Noonan - MCL, estenose pulmonar, baixa estatura, *pectus excavatum*, alterações esqueléticas e déficit de aprendizagem
- Síndrome de Watson – déficit cognitivo, estenose pulmonar, MCL

Outras condições com MCL

- Síndrome de McCune-Albright – MCL irregulares, displasia fibrosa.
- Síndromes de reparo do DNA
- Homozigose para um dos genes causadores da forma hereditária de câncer de cólon sem polipose – MCL, um irmão acometido
- Síndrome de Legius

Condições com máculas pigmentadas confundidas com NF1

- Síndrome de LEOPARD – lentigo, hipertelorismo ocular, perda auditiva, malformação cardíaca congênita
- Melanose neurocutânea
- Síndrome de Peutz-Jeghers

Síndromes com hipercrecimento localizado

- Síndrome de Klippel-Trenauny-Weber – hemangiomas cutâneos, veias varicosas, hemi-hipertrofia
- Síndrome de Proteus – nevus epidérmico, hemi-hipertrofia

Condições que causam tumores confundidos com neurofibromas

- Lipomatose – múltiplos lipomas em tronco e membros
- Síndrome de Banayan-Riley-Ruvalcuba – múltiplos lipomas, hemangiomas, macrocefalia, manchas pigmentadas no pênis
- Fibromatoses – tumores múltiplos nos músculos, ossos, pele e órgãos internos
- Neoplasia endócrina múltipla tipo 2B – feocromocitoma, neuromas de mucosa, carcinoma medular da tireoide, ganglioneuromatose gastrointestinal

2.2.7. Achados, consequências e complicações

Diante da complexidade evidente das manifestações clínicas da NF1 e seu grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, o doutor *Vincent Riccardi*, um pioneiro

e importante estudioso da questão propôs uma abordagem inovadora da doença. Ele sugere distinguir os achados clínicos – sinais e sintomas (inclusive aqueles que fazem parte dos critérios diagnósticos) de suas consequências e complicações ⁶.

Segundo ele, a ênfase acentuada sobre os aspectos biomoleculares da NF1 (as mutações do gene → insuficiência de neurofibromina → maior ativação ras e proliferação celular) tem desviado a atenção do papel do gene na formação inicial dos tecidos, sua manutenção ao longo da vida e reparação tecidual em caso de lesão. *Riccardi* propõe que a displasia tecidual seja o componente patogênético fundamental na NF1, a partir de extensa revisão de dados clínicos e de estudos de imagem obtidos ao longo de 30 anos, documentando o envolvimento de múltiplos tecidos e órgãos, frequentemente desde sua origem embrionária, além de informações mais recentes obtidas em estudos com modelos animais.

Esta displasia tecidual geral seria responsável pelos defeitos apresentados no início da vida, durante a sua manutenção e no reparo de lesões ocasionais. Ele concluiu que o gene *NF1* é um gene controlador da histogênese e da supressão de tumores, e sua mutação resultaria em neoplasias e/ou displasias. Este material lhe forneceu a base para propor uma diferenciação clínica da NF1 em achados, consequências e complicações, o que facilitaria a abordagem terapêutica.

O quadro 4 resume a idade de aparecimento dos principais sinais e sintomas da NF1 de acordo com a abordagem proposta por *Riccardi*.

QUADRO 4

Frequência e idade de surgimento dos sinais e sintomas da NF1 ^{6, 31, 32, 66-70}

Sinal/Sintoma	Idade do aparecimento	Frequência (%)
MCL	Nascimento - 12 meses	>99%
Eférides <i>similis</i>	3 anos até a adolescência	>85%
Nódulos de Lisch	>3 anos	>95%
Neurofibromas cutâneos	>10	>99%
Neurofibroma plexiforme	Nascimento até 18 anos	26-40%
TMBNP	5 a 75 anos	2-5%
Feocromocitoma	>10	2%
Escoliose	Nascimento – 18 anos	10%
Pseudoartrose da tíbia	Nascimento – 3 anos	2%
Estenose da artéria renal	Toda a vida	2%
Déficit cognitivo com QI<70	A partir do nascimento	4-8%
Déficit de aprendizagem	> 2 anos	30-60%
Déficit de atenção e hiperatividade	A partir do nascimento	38%
Epilepsia	Toda a vida	6-7%
Glioma óptico	Nascimento até 10 anos de idade	15%
Glioma cerebral	Toda a vida	2-3%
Estenose de aqueduto	Toda a vida	1-5%
Displasia da asa do esfenóide	Congênita	1%

Novos achados clínicos da NF1 seguem sendo descritos. Recentemente, nosso grupo descreveu um sinal observado no segundo dedo dos pés em 11,9% dos pacientes do CRNF com NF1, o qual ainda não foi descrito na NF1 ou em outra doença. O sinal observado no segundo dedo dos pés é caracterizado por elevação e acavalamento do segundo sobre o terceiro dedo, sem causa aparente (FIG. 4) ⁷¹.

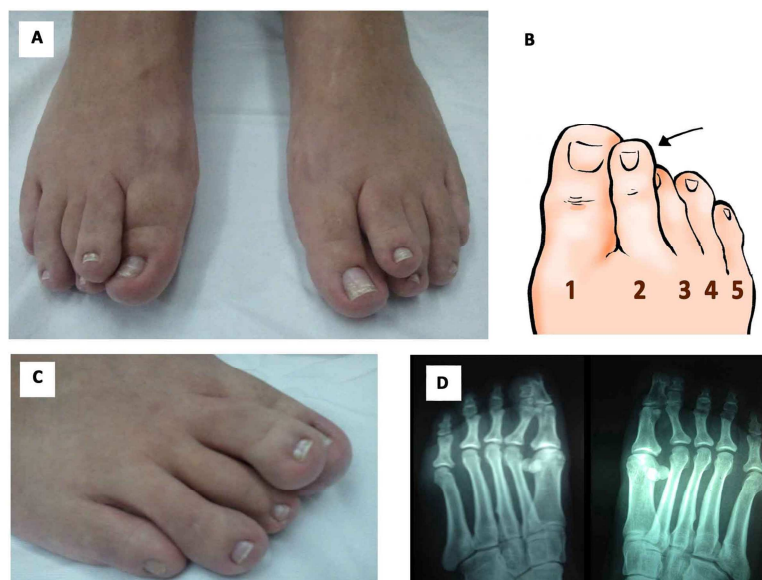


Figura 4

Sinal do Segundo Dedo dos Pés na NF1

A) Foto dos pés da paciente MHRV, portadora de NF1, com o Sinal do Segundo Dedo dos Pés (SSDP); B) Desenho explicativo da elevação e acavalamento do segundo sobre o terceiro dedo; C) Detalhe do pé direito; D) RX dos pés da paciente, mostrando subluxação da articulação metatarso-falangeana no segundo dedo de ambos os pés ⁷¹.

A partir destes achados, consequências e complicações os indivíduos com NF1 podem ser classificados quanto à gravidade da doença, conforme proposto pelo *Dr. Riccardi* ³⁴, e previamente realizado em um grupo de indivíduos atendidos no CRNF¹.

2.3. ALTERAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS NA NF1

Alterações esqueléticas são frequentes e bem documentadas na NF1. Entre as alterações esqueléticas já descritas estão: a escoliose distrófica e não distrófica, cistos ósseos, alterações da parede torácica anterior (*pectus excavatum*), osteopenia e osteoporose, baixa estatura, além das displasias típicas (tíbia, ossos longos e esfenóide) ⁷²⁻⁷⁴.

Cerca de 20% das crianças com NF1 apresentam escoliose, que pode ser de dois tipos: escoliose distrófica e escoliose não distrófica. A maior parte dos casos é de escoliose não distrófica, que se assemelha à escoliose idiopática, identificada de forma corriqueira em adolescentes sem a doença. Trata-se geralmente de acometimento de menor gravidade sem associação com alterações da conformação vertebral⁷⁵ (FIG. 5).



FIGURA 5

Escoliose não distrófica
(Foto de paciente do CRNF)

A escoliose distrófica está associada a anormalidades ósseas que podem ser identificadas através de radiografias e é considerada quase patognomônica da doença. Causa grandes curvaturas da coluna vertebral, geralmente envolvendo quatro a seis vértebras da coluna torácica, tem progressão rápida e produz graves repercussões anatômicas e funcionais. Apresenta-se mais frequentemente entre os seis e os dez anos de idade, sendo dificilmente identificada após este período^{54, 72}.

As características radiográficas típicas da escoliose distrófica são: curvatura em ângulo agudo sobre poucas vértebras, arqueamento central na porção posterior do corpo vertebral (“*scalloping*”), rotação do eixo vertebral, deformidade grave no plano sagital, vértebra em forma de cunha, alargamento dos forames vertebrais e do canal vertebral e erosão dos arcos costais⁵⁴ (FIG. 6).



FIGURA 6

Paciente e tomografia tridimensional mostrando escoliose distrófica
(Fotos de paciente do CRNF)

Existem relatos de maior incidência de baixa densidade mineral óssea nos pacientes com NF1, o que sugere que a osteopenia se constitua num defeito generalizado do metabolismo ósseo na NF1, embora ainda não se saiba o mecanismo exato destas alterações esqueléticas^{73,74}.

Como Projeto de Pesquisa para o Mestrado que antecedeu este estudo, a análise clínica de um grupo de pacientes do CRNF mostrou que a hipotonia muscular,

avaliada clinicamente, estava presente em 32% dos pacientes ¹. Este achado ainda não havia sido quantificado e/ou relatado na literatura científica mundial. Cabe esclarecer que aquilo que se descreve habitualmente como “hipotonia” envolve tanto o tônus muscular (que é determinado de forma involuntária pelo sistema nervoso central) como o estado trófico dos músculos de sustentação postural ⁷⁶.

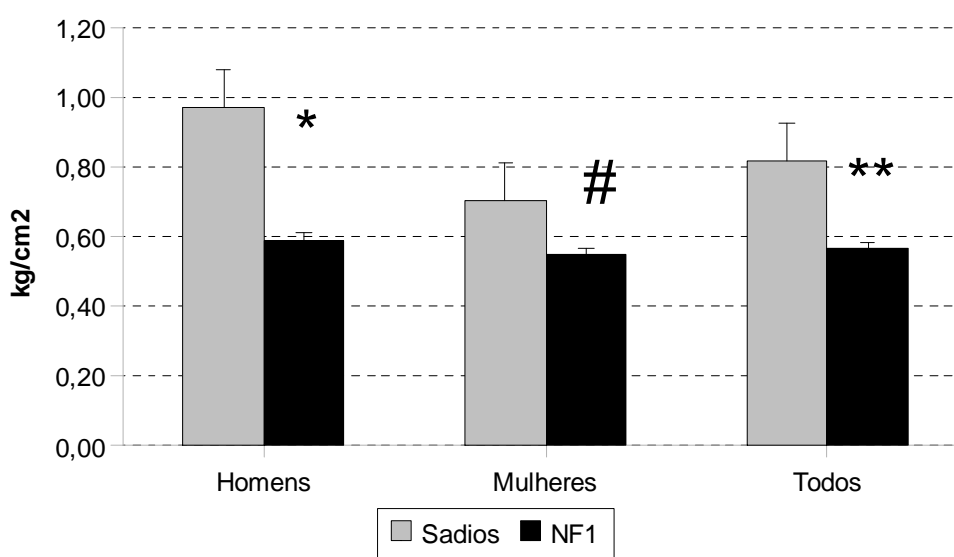
A revisão bibliográfica motivada pela observação clínica da hipotonia muscular nos conduziu a um estudo em que a tomografia computadorizada periférica quantitativa foi utilizada para comparar os ossos e a musculatura esquelética de pacientes com NF1 e voluntários não acometidos pela doença. Este estudo demonstrou que crianças portadoras de NF1 apresentam menor área de secção transversal muscular que seus controles, porém sem maiores avanços quanto à fisiopatologia deste achado ⁷⁷.

Verificamos que a força muscular nunca havia sido medida em pacientes com NF1 e, buscando quantificar as alterações musculares previamente mencionadas ^{1,77}, medimos a força máxima de preensão manual (F_{max}) em um grupo de 21 pacientes com NF1, os quais foram pareados por sexo e idade com voluntários não acometidos pela doença ². A escolha da medida da F_{max} por meio de um dinamômetro manual foi por já ter sido demonstrado que esta variável possui correlação significativa, em longo prazo, com a capacidade funcional ⁷⁸.

Os resultados encontrados mostraram que a maioria dos pacientes com NF1 possui redução da força muscular de forma simétrica com maior efeito da doença nos homens do que nas mulheres (GRAF. 1).

GRÁFICO 1

Média e desvio padrão da força máxima voluntária de preensão manual (força por unidade de área, kg/cm^2) em indivíduos com neurofibromatose tipo 1 e controles não acometidos pela doença: (*) homens saudáveis > mulheres saudáveis ($P=0,02$) > homens com NF1 ($P=0,008$); (**) todos os saudáveis > pacientes com NF1 ($P=0,001$); (#) mulheres saudáveis > mulheres com NF1 ($P=0,04$)²



A esta primeira descrição de força muscular diminuída seguiram-se outros estudos que progressivamente reforçaram a existência de um fenótipo muscular na NF1. A avaliação de crianças com a doença mostrou diminuição de força dos músculos extensores do quadril (medida com dinamômetro manual) e sua correlação com a força produzida por saltos (medida em plataforma de força)⁷⁹. Força e agilidade mostraram-se determinantes na menor habilidade motora observada em crianças com NF1 submetidas a teste específico para este fim (*The Bruininks Osertsky Test of Motor Proficiency second edition - BOT 2*)^{80,81}, mas as causas da redução da força muscular nestes indivíduos ainda não foram esclarecidas.

2.4. DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E VITAMINA D NA NF1

Um estudo que comparou 55 pacientes com NF1 e voluntários saudáveis detectou níveis mais baixos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) entre os portadores da doença ($14,0 \pm 1,6 \text{ ng.dl}^{-1}$), quando comparados aos controles ($31,4 \pm 1,7 \text{ ng.dl}^{-1}$), e correlacionou este achado ao número de neurofibromas apresentados pelos indivíduos com NF1⁸².

Em seguida, as alterações ósseas na NF1 foram estudadas histologicamente e encontrou-se um padrão de anomalias da microestrutura óssea (FIG. 7). *Brunetti-Pierrri e colaboradores* sugeriram que a insuficiência de neurofibromina poderia estar relacionada com a menor atividade osteoblástica e que a insuficiência de Vitamina D nos pacientes com NF1 poderia contribuir para o predomínio da atividade osteoclástica, resultando em displasia óssea e/ou menor densidade óssea em indivíduos com NF1⁷⁴.

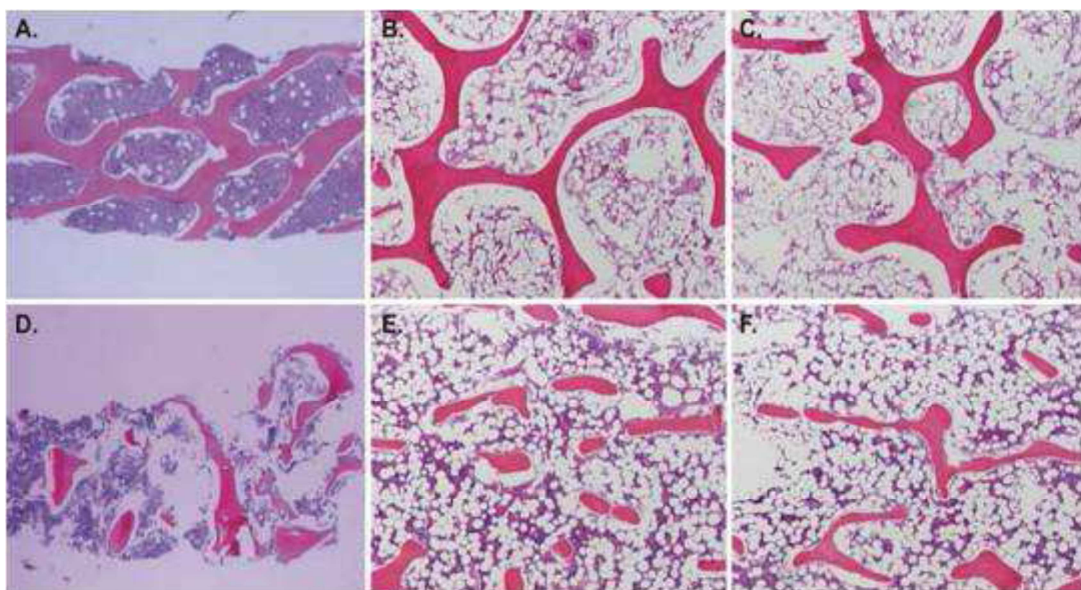


FIGURA 7

Comparação histológica entre o tecido ósseo normal (A, B e C), com trabéculas ósseas típicas e em indivíduos com NF1 (D, E e F), com trabéculas reduzidas em número e espessura (Reproduzido de Brunetti-Pierri et al, 2008)⁷⁴

Estudo *in vitro* demonstrou uma maior atividade osteoclástica na haploinsuficiência para o gene NF1 e especulou sobre possível necessidade de modificadores locais para desenvolvimento das alterações de densidade mineral óssea, descritas na NF1⁸³. A avaliação de crianças com NF1 mostrou níveis séricos de 25(OH)D mais frequentemente entre os valores de hipovitaminose D e insuficiência de Vitamina D⁸⁴. No entanto, o referido estudo não encontrou correlação entre os níveis plasmáticos de Vitamina D e a densidade mineral óssea medida nestas crianças⁸⁵. O esqueleto é frequentemente afetado na NF1, podendo acarretar morbidade importante com opções terapêuticas limitadas^{86,87}.

Sabe-se que a Vitamina D possui diversas funções biológicas, além do metabolismo ósseo e do cálcio^{88,89}, incluindo a participação na produção da força muscular^{90,91} e na capacidade de realização de atividades físicas⁹². Além disso, polimorfismos dos

receptores da Vitamina D na musculatura esquelética já foram identificados e correlacionados com a força muscular, ao menos em mulheres^{93,94}. Além dos efeitos tróficos do controle neural e da ação direta da Vitamina D, músculos e ossos são ambos afetados pelo metabolismo do cálcio (Ca^{++}), que, por sua vez é regulado pela Vitamina D e pelo hormônio da paratireoide⁸⁸. Maior ingestão de Vitamina D representou efeito protetor sobre as quedas recorrentes^{95,96}.

Os seres humanos obtêm a maior parte da Vitamina D a partir da exposição da pele ao sol, quando os raios ultravioleta (UVB - comprimento de onda entre 290-315 nm) transformam rapidamente o 7-deidrocolesterol em pré-Vitamina D₃, que é convertida pelo calor em Vitamina D₃. As formas D₃ (de origem animal) e D₂ (das plantas) em menor quantidade também podem ser absorvidas no intestino e são transformadas no fígado, onde a enzima Vitamina D-25-hidroxilase as converte em 25(OH)D, que é armazenada no tecido adiposo e constitui o principal metabólito em circulação, o qual é dosado como indicador do status biológico da Vitamina D no organismo humano⁹⁷.

Nos rins, a 25(OH)D é convertida pela 25-hidroxivitamina-D-1 α -hidroxilase em 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)²D), que se constitui na forma ativa da vitamina. A formação renal de 1,25(OH)²D é estimulada pelo hormônio da paratireoide (PTH) e pelos baixos níveis plasmáticos de fosfato, mas é também influenciada por outros fatores, como aquele produzido nos ossos e denominado Fator 23 de crescimento dos fibroblastos. Os níveis aumentados de 1,25(OH)²D induzem o seu próprio catabolismo nos rins, convertendo-se numa forma hidrossolúvel, o ácido calcitróico, o qual é excretado na bile^{88,89} (FIG. 8).

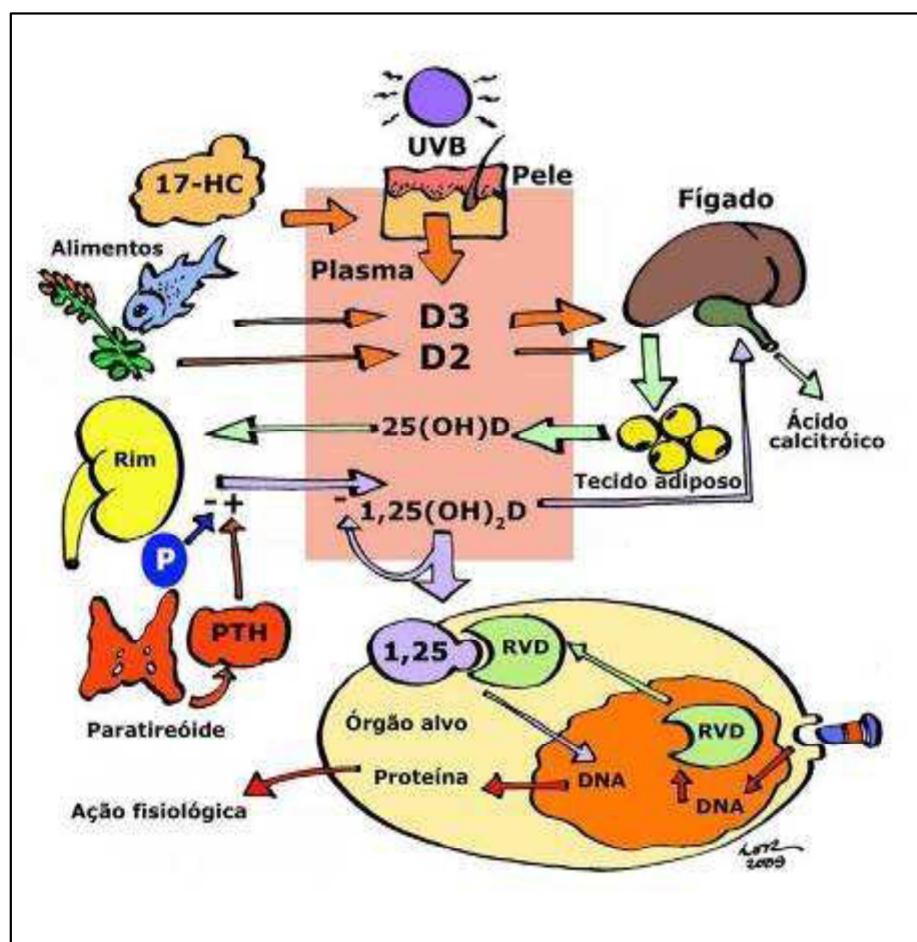


FIGURA 8

Metabolismo da Vitamina D

Onde, 17-HC: 17-dehidrocolesterol; UVB: radiação ultravioleta; D3: Vitamina D3; D2: Vitamina D2; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; 1,25(OH)²D: dihidroxivitamina D (forma ativa); P: fosfato; PTH: paratormônio; RVD: receptores para a Vitamina D. Para a compreensão da figura, seguir as setas, de cima para baixo, em laranja a ingestão e a formação dos precursores da Vit D, em rosa o compartimento plasmático, em verde claro a hidroxilação no fígado e deposição de 25(OH)D no tecido adiposo e disponibilidade no plasma, em lilás a transformação nos rins na forma ativa 1,25(OH)²D e sua disponibilidade para o plasma e os tecidos ou sua reabsorção e inativação no fígado e excreção na forma de ácido calcitróico (LOR, 2009).

A ação mais conhecida e evidente da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é aquela que se dá sobre o sistema esquelético, pois a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aumenta a eficiência da absorção de Ca^{++} e fosfato no intestino delgado e de Ca^{++} nos rins, diminui a síntese de PTH e atua nos osteoblastos que inibem os osteoclastos, resultando em deposição de Ca^{++} e fósforo nos ossos, ou seja, na mineralização da matriz óssea.

No entanto, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ possui diversos outros papéis metabólicos importantes em outros órgãos como o cérebro, a próstata, a mama, o intestino grosso e células do sistema imunológico (FIG. 9). Direta ou indiretamente, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ controla cerca de 200 genes, incluindo alguns relacionados com o controle da proliferação e diferenciação celulares, apoptose e angiogênese. Além da ação sobre a musculatura esquelética, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aumenta a contratilidade miocárdica, inibe a síntese da renina e aumenta a produção de insulina^{88,89}.

Há um grande debate sobre quais seriam os níveis plasmáticos ideais de Vitamina D para a saúde humana, mas sabe-se que a sua insuficiência acarreta raquitismo, osteopenia, osteoporose, fraqueza muscular, risco de fraturas, retardo mental e deformações esqueléticas durante o desenvolvimento uterino, além de correlacionar-se com alguns tipos de câncer e doenças crônicas autoimunes, infecciosas e cardiovasculares⁸⁹. No presente estudo, adotaremos os critérios propostos por *Pedrosa e Castro*⁹⁰.

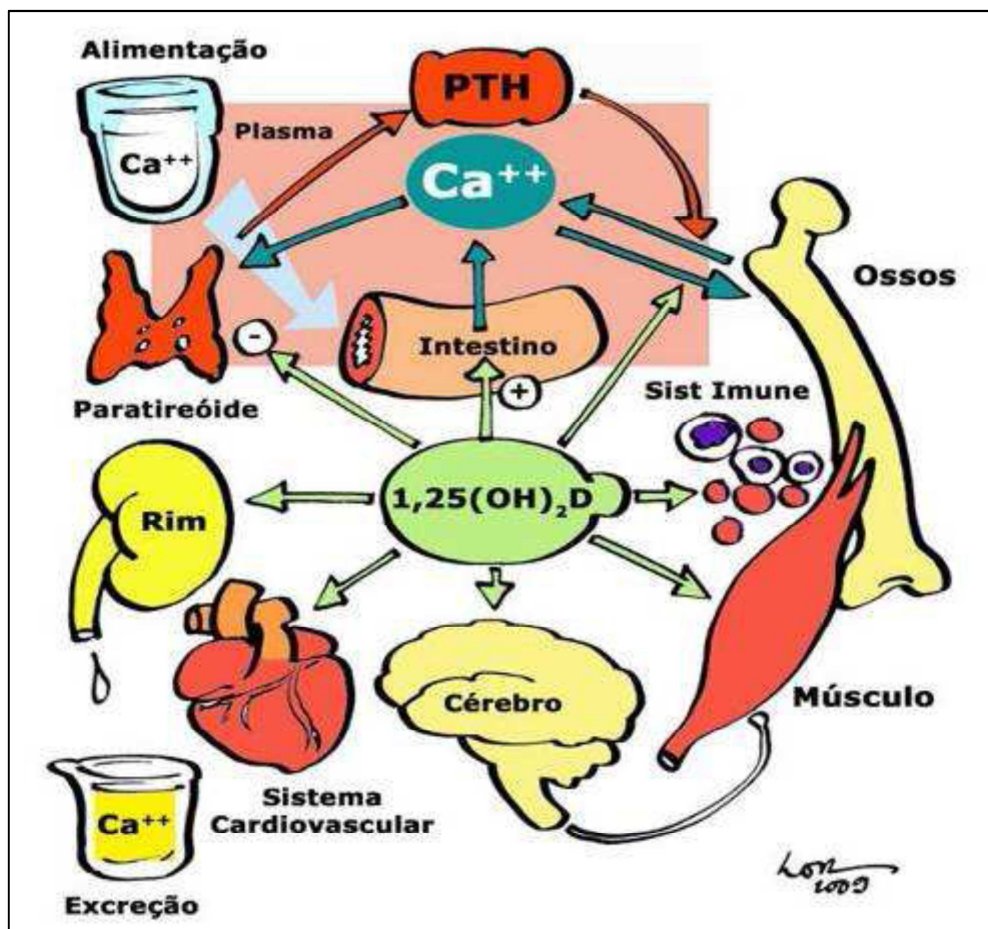


FIGURA 9

Ações da Vitamina $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sobre os diversos órgãos
No músculo esquelético, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (LOR, 2009)

Um estudo recente demonstrou que a suplementação de Vitamina D₃ melhora a densidade mineral óssea de adultos com NF1⁹⁸. Até o momento não se sabe o motivo da hipovitaminose entre aqueles com NF1 ou se, e quando a suplementação vitamínica estaria indicada. No entanto, a existência de displasia óssea, associada à hipovitaminose D e à redução da densidade mineral óssea observada entre os portadores da doença, nos levaram a cogitar um possível papel do metabolismo da Vitamina D também na fisiopatologia da redução da força muscular observada nos indivíduos com a doença.

2.5. QUALIDADE E EXPECTATIVA DE VIDA NA NF1

Qualidade de vida é um conceito que engloba todos os fatores que provocam impacto na vida de um indivíduo ⁹⁹. Alguns estudos demonstraram que a gravidade clínica e a visibilidade da NF1 têm correlação com a qualidade de vida informada pelos portadores de NF1 e seus familiares ¹⁰⁰⁻¹⁰². Aproximadamente 70% dos indivíduos com diagnóstico da doença serão submetidos a algum tipo de procedimento cirúrgico ou passarão por algum tipo de tratamento com necessidade de internação devido a problemas relacionados com a NF1 ¹⁰³.

Rasmussen e colaboradores identificaram redução de 15 anos na expectativa de vida entre indivíduos norte-americanos com NF1, quando comparados à população geral ¹⁰⁴. Entre as principais causas de morte identificadas entre indivíduos com NF1, figuram os tumores malignos da bainha dos nervos periféricos (TMBNP) e os acometimentos vasculares ^{104,105}.

Alterações cardíacas e vasculares ocorrem com maior frequência nos adultos jovens com NF1 do que na população geral de mesma faixa etária ¹⁰⁶. As malformações cardiovasculares congênitas são observadas em cerca de 2% dos pacientes com NF1, sendo a estenose de artéria pulmonar a mais frequente entre elas ¹⁰⁷. A neurofibromina se expressa nas células endoteliais e nas células da musculatura lisa dos vasos sanguíneos, sugerindo que a carência da proteína possa estar relacionada com menor controle do crescimento destas células, resultando em vasculopatia arterial da circulação sistêmica e pulmonar ¹⁰⁶.

Lasater e colaboradores demonstraram a existência de inflamação vascular crônica em modelo animal e em indivíduos com NF1 e sugeriram possível disfunção

endotelial associada a este processo ¹⁰⁸. Estudo realizado no CRNF comparou a função endotelial de indivíduos jovens com NF1 à de voluntários não acometidos pela doença. Em ambos os grupos foram excluídos os voluntários com fatores de risco para doença vascular. Esta avaliação não invasiva do tônus arterial periférico (Endo PAT – Itamar Medical®) mostrou não haver diferença na função endotelial dos dois grupos. Uma possibilidade é de que os eventos vasculares mais frequente e precocemente descritos em indivíduos com NF1 possam estar relacionados a mecanismos fisiopatológicos outros que não os descritos na população em geral ¹⁰⁹.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), que ocorre com maior frequência em portadores de NF1 do que na população em geral, pode ser a HAS essencial ou estar relacionada à estenose da artéria renal ou mais raramente à presença de feocromocitoma. A HAS está associada à morte prematura em adultos com NF1 ^{11,105}. Alterações cerebrovasculares estão presentes em aproximadamente 2 a 5% das crianças acometidas e incluem estenose ou oclusão da carótida interna, aneurismas e *Síndrome de Moyamoya* (oclusão espontânea do Polígono de Willis) ^{110,111}.

2.6. APTIDÃO FÍSICA

Aptidão física é o conjunto de atributos relacionados à habilidade de realizar atividade física ¹¹², que por sua vez é definida como qualquer movimento corporal realizado pela musculatura esquelética que produza gasto energético ¹¹³. A aptidão física está relacionada à saúde quando a atividade física é executada sem desencadear fadiga, é mantida ao longo da vida e como consequência diminui o risco para o desenvolvimento prematuro de doenças crônicas. A aptidão física

relacionada à saúde é determinada pela capacidade aeróbica, composição corporal e constituição musculoesquelética (flexibilidade, força e resistência muscular) (FIG.10) ¹¹⁴.

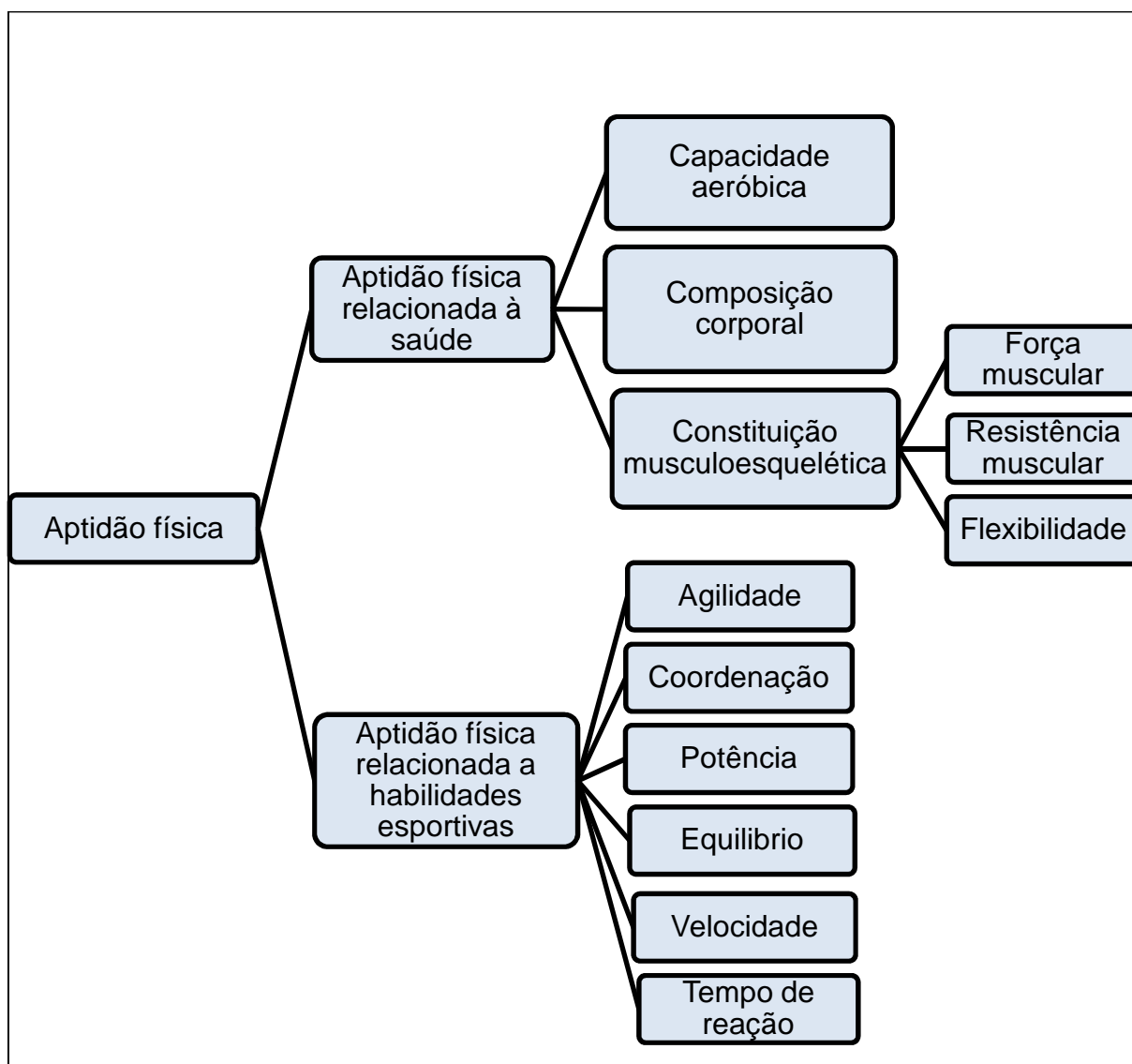


FIGURA 10

Componentes da aptidão física relacionada à saúde e da aptidão física relacionada a atividades esportiva ¹¹⁴

A capacidade aeróbica (VO_{2max}) é um componente da aptidão física que reflete a habilidade dos sistemas respiratório, cardiovascular e muscular de utilizar oxigênio como fonte de energia para a execução de atividade física ¹¹⁵. A aptidão física para o trabalho e para as atividades habituais é adequadamente determinada pela medida de VO_{2max} , que depende do tônus e da força muscular e varia de acordo com a idade, sexo, níveis habituais de atividade física e condições gerais de saúde ¹¹⁵⁻¹¹⁷. A avaliação cardiorrespiratória, com medida de VO_{2max} , tornou-se um importante instrumento para avaliação clínica da aptidão física para o trabalho e para as atividades habituais ¹¹⁸.

Sabe-se há algum tempo que a capacidade aeróbica ^{115,119,120} e a força muscular^{121,122} são fatores determinantes da mortalidade geral e que a capacidade aeróbica está diretamente relacionada com expectativa e qualidade de vida^{116,119,120}. Uma vez que os indivíduos com NF1 apresentam menor força muscular ^{2,79}, menor expectativa ^{104,105} e qualidade de vida ^{101,102}, além de acometimento cardiovascular mais frequente e precoce do que a população em geral ¹⁰⁶, consideramos a possibilidade de que a capacidade aeróbica estivesse diminuída na NF1.

2.6.1 Capacidade aeróbica na NF1

Em estudo piloto para esta tese de Doutorado, 17 indivíduos com NF1 (com idade entre 18 e 58 anos, 5 homens e 12 mulheres) foram submetidos à avaliação de capacidade aeróbica em teste ergométrico realizado no Serviço de Ergometria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), de acordo com as II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2002)¹²³, utilizando-se o protocolo de Bruce¹²⁴. Foram excluídos os voluntários com doença

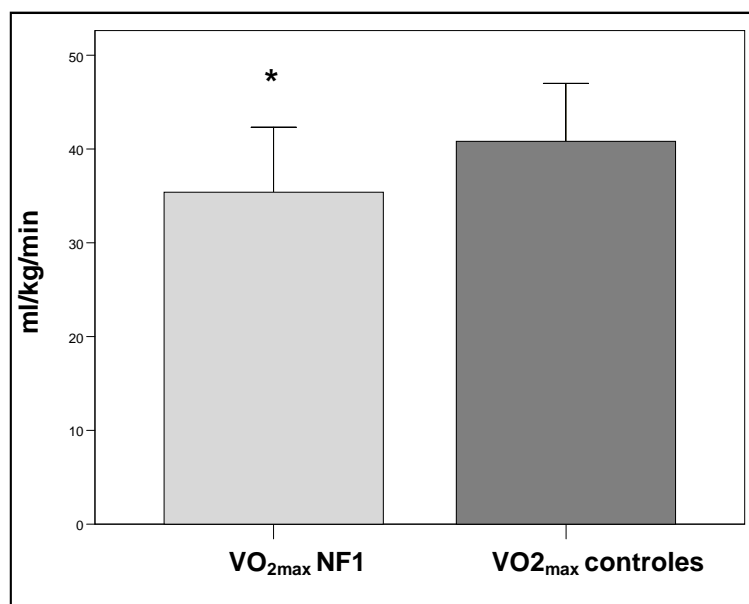
cardíaca, pulmonar e/ou tireoidiana previamente conhecidas, aqueles com acometimentos agudos de saúde e/ou com limitação física para a realização do teste de esforço. Como grupo controle foram utilizados os primeiros 17 resultados de teste ergométrico (Protocolo de Bruce), de igual número de pacientes, realizados na ergometria do HC-UFMG (entre março de 2009 e agosto de 2010), pareados por sexo e idade.

Os resultados encontrados mostraram que o VO_{2max} estimado nos voluntários não acometidos pela doença ($40,8 \pm 6,1$ ml / kg / min) foi maior do que o observado em indivíduos com NF1 ($35,5 \pm 6,5$ ml / kg / min) ($P = 0,02$) (GRAF. 2). Como esperado, indivíduos saudáveis do sexo masculino apresentaram maior VO_{2max} ($46,0 \pm 5,1$ ml / kg / min) do que mulheres saudáveis ($38,2 \pm 4,9$ ml / kg / min) ($P = 0,02$). Esta diferença observada na comparação da capacidade aeróbica entre homens ($41,2 \pm 6,4$ ml / kg / min) e mulheres ($33,2 \pm 5$ ml / kg / min) foi apenas uma tendência no grupo com NF1 ($P = 0,047$)³.

GRÁFICO 2

Capacidade aeróbica (VO_{2max} em ml/kg/min), expressa em média e desvio padrão, em indivíduos com NF1 (n=17) e voluntários não acometidos pela doença (n=17).

(*): $P < 0,02$ para VO_{2max} nos controles $> VO_{2max}$ em indivíduos com NF1³



Durante o exercício, os indivíduos com NF1 apresentaram menor pressão arterial sistólica máxima ($150 \pm 14,8$ mmHg) do que os controles ($171,7 \pm 29,7$ mmHg) ($P=0,03$). A pressão arterial sistólica média também foi menor entre os voluntários com NF1 ($129,2 \pm 12,3$ mmHg) quando comparado com indivíduos não acometidos pela doença ($148,6 \pm 26,2$ mmHg) ($P = 0,02$).

Em contrapartida, a frequência cardíaca de repouso foi maior no grupo com NF1 ($100,1 \pm 12,8$ bpm) quando comparados ao grupo controle ($78,3 \pm 14,4$ bpm) ($P = 0,0001$). O duplo produto máximo (pressão arterial sistólica x frequência cardíaca) em indivíduos com NF1 ($26.266,5 \pm 3.135,7$ mmHg.bpm) foi menor que nos controles ($30.338,7 \pm 6.207,6$ mmHg.bpm) ($P = 0,03$) (TAB 1)³.

TABELA 1

Índices cardiovasculares funcionais: frequência cardíaca de repouso, frequência cardíaca máxima, pressão arterial sistólica máxima, pressão arterial sistólica média, duplo produto máximo (Média \pm DP)³

	Controles (n = 17)		NF1 (n = 17)	
	Homens (n=5)	Mulheres (n=12)	Homens (n=5)	Mulheres (n=12)
Frequência cardíaca de repouso (bpm)	69,0 \pm 13,3	83,0 \pm 13,1	97,0 \pm 5,0 *	100,1 \pm 12,8 *
Frequência cardíaca máxima (bpm)	176,2 \pm 19	176,2 \pm 15,5	175,8 \pm 11,8	175,4 \pm 16,2
Pressão arterial sistólica máxima (mmHg)	199,0 \pm 30,1	158,0 \pm 18,7	167,0 \pm 6,7 #	150,0 \pm 14,8 #
Pressão arterial sistólica média (mmHg)	172,4 \pm 20,4	136,7 \pm 20,3	139,3 \pm 12,2 #	129,2 \pm 11,3 #
Duplo produto máximo (bpm. mmHg)	35308,0 \pm 7084,3	27854,0 \pm 4130,2	29328,0 \pm 1735,9 #	24990,8 \pm 2673,6 #

(*): $P=0.01$ NF1 > Controles; (#): $P < 0.05$ para **controles** >NF1. As diferenças observadas e já aguardadas entre homens e mulheres de pressão arterial máxima e média, bem como de duplo produto máximo não foram indicadas³.

A redução da capacidade aeróbica em indivíduos com NF1, observada neste estudo piloto, é coerente com a F_{max} reduzida e com a diminuição do compartimento muscular e da força óssea previamente mencionadas^{2,77}. Neste estudo piloto, observamos uma menor pressão arterial sistólica (máxima e média) e menor duplo produto máximo (um índice de capacidade de trabalho cardíaco), nos voluntários

com NF1, durante o teste ergométrico, o que poderia significar uma redução da resposta do miocárdio ao estímulo simpático do exercício. Além disso, a frequência cardíaca de repouso foi significativamente maior nos pacientes NF1, potencialmente uma compensação para o suposto menor débito cardíaco destes indivíduos, visando manter a sua perfusão tecidual basal fisiológica necessária para suas funções metabólicas. Por outro lado, a redução do VO_{2max} na NF1 poderia resultar de níveis mais baixos de atividade física habitual e/ou das anomalias neurais relacionados à deficiência intrínseca de neurofibromina, como a habilidade motora reduzida, também já descrita em indivíduos com NF1^{80,125}.

Como capacidade aeróbica e composição musculoesquelética são fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde, consideramos que esta última também esteja comprometida na NF1. Visando a melhor compreender os potenciais mecanismos fisiopatológicos possivelmente envolvidos da determinação do fenótipo musculoesquelético e no comprometimento da capacidade aeróbica, entre os indivíduos com a doença, optamos por verificar de maneira mais abrangente a aptidão física relacionada à saúde na NF1 (capacidade aeróbica em teste submáximo, nível de atividade física habitual, composição corporal).

Diante dos índices cardiovasculares funcionais obtidos no teste ergométrico³, cogitamos, ainda, a possibilidade de que alterações da função e/ou da massa miocárdica possam contribuir para o menor VO_{2max} observado na NF1. Sabendo que músculos e ossos possuem uma relação íntima de desenvolvimento, e que ambos podem ser influenciados pelos níveis séricos de Vitamina D, buscamos verificar potenciais correlações com o metabolismo da Vitamina D.

Desta forma, este trabalho pretende contribuir com informações que permitam um melhor entendimento do fenótipo musculoesquelético e da aptidão física relacionada à saúde das pessoas com NF1 e para o planejamento de futuras intervenções que possam resultar em melhoria de qualidade de vida para estes indivíduos.

OBJETIVOS

Buscas a perfeição? Não sejas vulgar. A autenticidade é muito mais difícil.

Mario Quintana

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a aptidão física de indivíduos com NF1 comprovada (de gravidade mínima e leve) e compara-la à de voluntários não acometidos pela doença e com as mesmas características físicas.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar e comparar diferentes fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde em indivíduos com NF1 e voluntários não acometidos pela doença;
- Avaliar e comparar os níveis séricos de Vitamina D, cálcio, fósforo e paratormônio em indivíduos com NF1 e voluntários não acometidos pela doença;
- Verificar possível correlação entre os níveis séricos de Vitamina D e alguns fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde;
- Verificar possível correlação entre composição corporal e alguns fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde;
- Verificar possível correlação entre diferentes determinantes da aptidão física relacionada à saúde;
- Verificar quais variáveis interferiram de maneira mais importante na distância caminhada do grupo com NF1.

PACIENTES E MÉTODOS

O que dá mais raiva é que o acaso não se serve de truques para inutilizar nossos melhores cálculos e somos derrotados por um parceiro que desconhece ou despreza as regras do jogo.

Mario Quintana

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo em que indivíduos com NF1 confirmada tiveram sua aptidão física, metabolismo da Vitamina D, massa miocárdica e função cardíaca, comparados a de um grupo de voluntários não acometidos pela doença, caracterizando, então, um estudo clínico, observacional, prospectivo do tipo caso controle (FIG. 11).

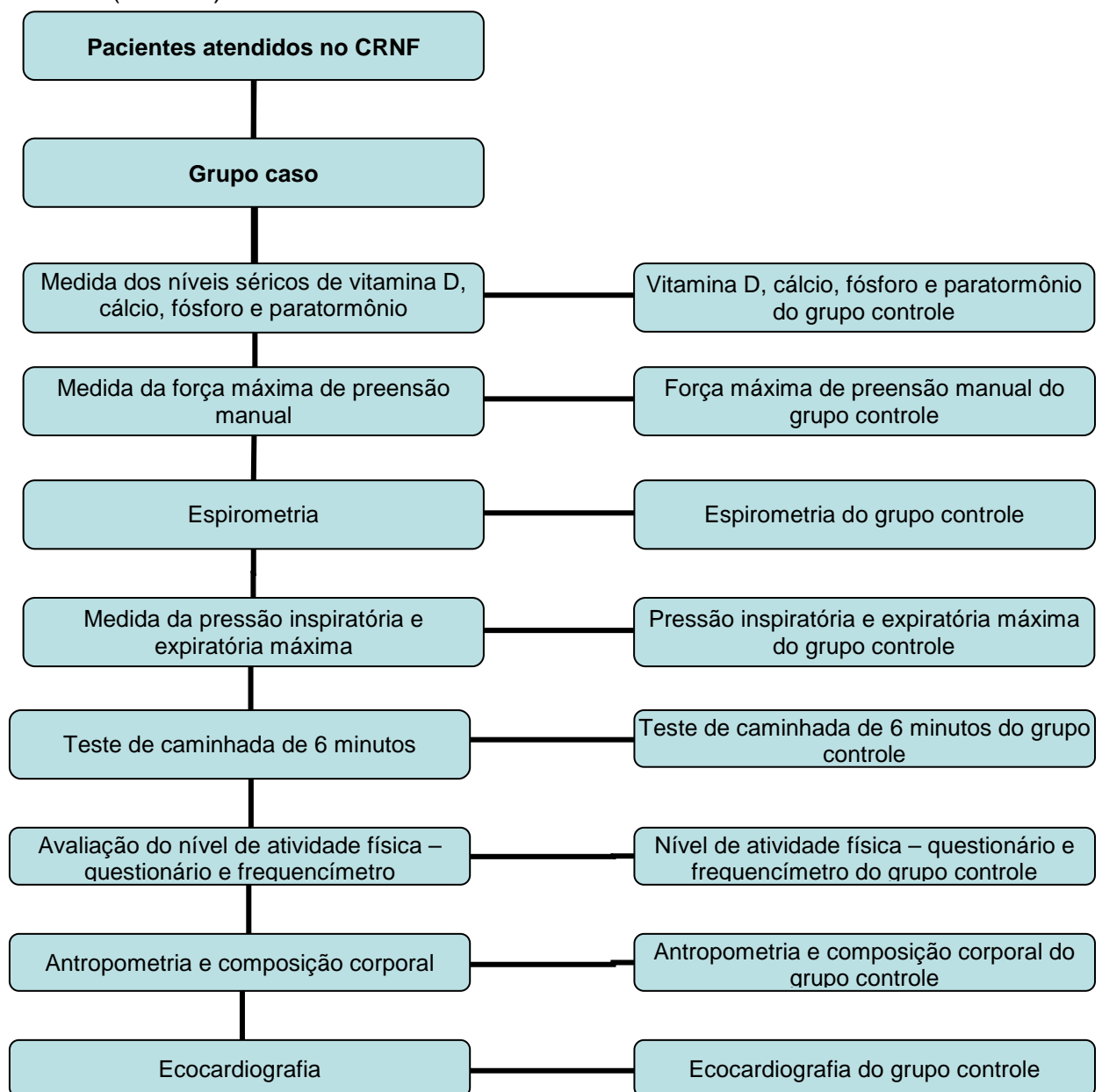


FIGURA 11:
Esquema do estudo

3.2. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão inicial da literatura foi realizada no MEDLINE, utilizando os descritores MeSH: “*(neurofibromatosis type 1 OR NF1 OR Von Recklinghausen disease) AND (neurofibromin)*”; “*(neurofibromatosis type 1 OR NF1 OR Von Recklinghausen disease) AND (vitamin D)*”; “*(neurofibromatosis type 1 OR NF1 OR Recklinghausen disease) AND (physical fitness)*”; no Pubmed, sem restrição de data ou idioma. Buscando artigos específicos, foram consultados a bibliografia e os *links* das referências selecionados.

Revisões mais recentes foram realizadas utilizando-se os termos MeSH no MEDLINE para “*physical fitness AND oxygen consumption*”, para “*vitamin D AND muscular strength*”, para “*vitamin D AND physical fitness*”, para “*physical fitness AND exercise test*”, para “*physical fitness AND mortality*”, para “*physical fitness AND motor activity*”, para “*neurofibromatosis type 1 AND mortality*”, para “*neurofibromatosis type 1 AND respiratory function tests*”, para “*neurofibromatosis type 1 AND echocardiography*”.

Os bancos de dados Scielo e Lilacs e o banco de teses da CAPES foram consultados utilizando como descritores as palavras chaves: neurofibromatose tipo 1, vitamina D, força muscular, capacidade aeróbica, aptidão física, exercício, esforço físico, testes de função respiratória e ecocardiografia.

3.3. POPULAÇÃO ESTUDADA

Os indivíduos com NF1 foram selecionados no **Centro de Referência em Neurofibromatose de Minas Gerais**, que funciona no Anexo da Dermatologia do

Hospital das Clínicas da UFMG – Ambulatório Professor João Gontijo. Para confirmação do diagnóstico de NF1 foi utilizada a presença de três ou mais critérios diagnósticos do NIH, dos Estados Unidos ²¹. Os controles foram convidados entre alunos e funcionários da Faculdade de Medicina e do HC-UFMG e seus familiares e amigos, bem como entre familiares não acometidos dos voluntários com NF1.

3.3.1. Seleção dos voluntários

Foram convidados a participar do estudo os 17 indivíduos com NF1, previamente avaliados em teste ergométrico, e outros indivíduos com NF1 habitualmente atendidos no CRNF, homens e mulheres, maiores de 18 anos, sem qualquer outro problema grave de saúde. Como grupo controle, foram recrutados 22 voluntários não acometidos pela doença, pareados por sexo e idade e residência semelhantes. Todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A e B).

3.3.1.1. Critérios de inclusão

1. Ser maior de 18 anos e concordar em participar do estudo, assinando o TCLE (APÊNDICE A e B);
2. Entre os indivíduos com NF1, ser paciente do CRNF e preencher três ou mais critérios diagnósticos do NIH (EUA) para a doença ²¹, excluindo assim os indivíduos com possível diagnóstico de *Síndrome de Legius*;
3. Residir nos últimos três anos em região tropical, caracterizada entre aquela compreendida entre os trópicos de Câncer e Capricórnio, buscando aproximar os dois grupos quanto à exposição solar.

3.3.1.2. Critérios de exclusão

1. Ser paciente atendido no CRNF com diagnóstico de NF2; suspeita de NF1, porém sem critérios suficientes para o diagnóstico; outros diagnósticos;
2. Indivíduos com condições que possam interferir no metabolismo da vitamina D, tais como: insuficiência hepática, insuficiência renal, disfunção tireoidiana;
3. Indivíduos com NF1 grave ou com limitações musculoesqueléticas (membros superiores e/ou membros inferiores) que possam limitar a realização dos testes, tais como: seqüela de AVE, atrofia secundária a lesão expansiva de sistema nervoso central, dificuldade de deambulação, plexiforme extenso em um dos membros, entre outros;
4. Indivíduos com condições cardiovasculares e/ou pulmonares limitantes para avaliação da capacidade funcional: HAS grave, Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), insuficiência arterial periférica, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), asma;
5. Indivíduos em uso de medicamentos que possam interferir na avaliação da aptidão física, como os betabloqueadores;
6. Indivíduos com contraindicação absoluta e/ou relativa para realização do teste de caminhada de 6 minutos (TC6M): angina instável, infarto agudo do miocárdio (IAM) um mês antes do teste, arritmia grave nos últimos seis meses, frequência cardíaca acima de 120 bpm, pressão arterial sistólica (PAS) acima de 180 mmHg, pressão arterial diastólica (PAD) acima de 100 mmHg^{126,127};
7. Indivíduos com história pregressa conhecida de tuberculose pulmonar;

8. Indivíduos com história de doença respiratória e/ou pulmonar aguda nos sete dias que precederam a realização dos testes pulmonares e do TC6M;
9. Indivíduos com anemia (hemoglobina abaixo de 12 g.dL^{-1} em mulheres e abaixo de 13 g.dL^{-1} em homens) ¹²⁸.

3.3.1.3. Tamanho da amostra

Entre os 17 indivíduos com NF1 que tiveram $\text{VO}_{2\text{max}}$ previamente avaliados em estudo piloto, 14 aceitaram participar deste estudo (entre as três desistências: dois indivíduos que não mais residiam em Belo Horizonte e uma gestante). O grupo de indivíduos com NF1 foi ampliado (até atingir 22 voluntários) e comparado a 22 indivíduos não acometidos pela doença com características físicas e região de residência semelhantes, que preencheram os critérios de inclusão no período de coleta de dados para o estudo.

O cálculo do tamanho da amostra utilizou a calculadora estatística disponível em www.lee.com.br a partir dos valores referentes ao $\text{VO}_{2\text{max}}$ observados por *Souza e colaboradores* ³: DP 6,5 mL/kg/min, diferença a ser detectada 5,5 mL/kg/min, para significância de 5% e poder de 80%, que resultou em uma amostra calculada de 22 indivíduos. A tabela 2 apresenta o tamanho da amostra para outros valores do poder do teste.

Desvio padrão: **6.5000**

Diferença a ser detectada: **5.5000**

Nível de significância: **5%**

Poder do teste: **80%**

Teste de hipótese: **bicaudal**

Tamanho da amostra calculado para cada grupo: **22**

TABELA 2
Cálculo amostral - poder do teste e tamanho da amostra

Nível de significância	Poder do teste	Tamanho da amostra p/grupo
5%	65%	15
5%	70%	17
5%	75%	19
5%	80%	22
5%	85%	25
5%	95%	36

3.4. VARIÁVEIS

3.4.1 Avaliação clínica e exames laboratoriais

Todos os voluntários responderam a questionário (APÊNDICE C), cuja aplicação antecedeu a realização da espirometria e do teste de caminhada, com a coleta das seguintes informações: atividade ocupacional, anos de escolaridade, impressão pessoal sobre estado de saúde, região de moradia nos últimos três anos, tipo de pele (segundo a classificação de *Fitzpatrick*)¹²⁹, uso de medicação e morbidades conhecidas preexistentes.

Os pacientes do CRNF tiveram seu protocolo de atendimento revisado para identificação de possíveis alterações clínicas que pudessem representar limitação para a realização dos testes propostos e listados previamente como critérios de exclusão para este estudo (ANEXO A).

Todos os voluntários tiveram amostra de sangue coletada para verificação dos mesmos critérios de exclusão. Para tal foram avaliados: hemoglobina (hemograma completo), marcadores de lesão hepática (aspartato aminotransferase - AST, alanina aminotransferase - ALT, gama glutamiltransferase – GGT, bilirrubinas - BB), marcadores de função renal (ureia e creatinina) e marcadores de função tireoidiana (hormônio tireoestimulante - TSH basal e tiroxina livre - T4 livre).

Os níveis de normalidade adotados para hemoglobina (maior que 12 g.dL⁻¹ para mulheres e maior que 13 g.dL⁻¹ para homens) são da Organização Mundial de Saúde (OMS) ¹²⁸. Os níveis de normalidade para os demais exames foram fornecidos pelo *Laboratório Geraldo Lustosa*, onde os mesmos foram realizados (QUADRO 5).

QUADRO 5

Níveis plasmáticos de referência (AST, ALT, GGT, BB, ureia, creatinina, TSH, T4livre), segundo o laboratório *Geraldo Lustosa* (2009)

Exame	Faixa etária / sexo	Níveis normais
Aspartato aminotransferase (U.L⁻¹)	Adultos homens	Até 51
	Adultas mulheres	Até 49
Alanina aminotransferase (U.L⁻¹)	Adultos homens	1 a 25
	Adultas mulheres	2 a 25
Gama glutamiltransferase (U.L⁻¹)	Adultos homens	7 a 45
	Adultas mulheres	5 a 27
Bilirrubinas (mg.dL⁻¹)	Adultos	Até 1,2
Ureia (mg.dL⁻¹)	Adultos	15 a 40
Creatinina (mg.dL⁻¹)	Adultos	0,4 a 1,3
Tiroxina livre (ng.dL⁻¹)	0 a 20 anos	0,8 a 2,0
	Acima de 20 anos	0,8 a 1,9
Hormônio tireoestimulante (mIU.mL⁻¹)	Adultos	0,55 a 4,78

3.4.2. Antropometria (peso, estatura e perímetro cefálico)

Os voluntários foram submetidos à antropometria (medidas de peso, estatura e perímetro cefálico) antes da realização do teste de caminhada. Os pacientes foram pesados (Kg), com roupas leves. A estatura foi medida (m) usando-se estadiômetro, e a circunferência frontoccipital foi medida (cm) no maior diâmetro sobre a proeminência occipital e sobre o arco das sobrancelhas. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado: peso (kg) / estatura (m)². A superfície corporal (SF) em metros quadrados (m²) foi calculada: $0,007184 \times [\text{estatura (m)} \times 100]^{0,725} \times [\text{peso (Kg)}]^{0,425}$.

3.4.3. Composição corporal

Para a avaliação da composição corporal foram realizadas medidas da espessura de três dobras cutâneas (dupla camada de pele e tecido subcutâneo) pinçadas com o polegar e o indicador e medidas com a utilização de um compasso clínico da marca Cescorf® (FIG. 12). A espessura da dobra cutânea foi lida no mostrador do compasso e anotada em milímetros (mm) em planilha específica. Todas as medidas foram feitas por um único avaliador, de um mesmo lado do corpo, conforme roteiro de dobras cutâneas mais utilizadas (APÊNDICE D).



Figura 12
Compasso para medida das dobras cutâneas

Foram medidas três dobras cutâneas: peitoral, abdominal e coxa (nos homens) e tríceps, supra íliaca e coxa (nas mulheres). Para o cálculo da densidade corporal (DC) foram utilizadas as equações de *Jackson & Pollock* (1978) para homens e de *Jackson, Pollock & Ward* (1980) para mulheres ¹³⁰ que utilizam três dobras cutâneas, sendo X2 a somatória das três dobras e X3 a idade em anos.

- DC Homens (18-61anos) = $1,10938 - 0,0008267 (X2) + 0,0000016 (X2)^2 - 0,0002574 (X3)$
- DC Mulheres (18-55 anos) = $1,0994921 - 0,0009929(X2) + 0,0000023 (X2)^2 - 0,0001392 (X3)$

Para o cálculo do percentual de gordura (G%) foi utilizada a *Equação de Siri* (1961)¹³¹

- G% Mulheres = $(503/\text{densidade corporal}) - 459$
- G% Homens = $(495/\text{densidade corporal}) - 450$

3.4.4. Teste de caminhada de 6 minutos (TC6M)

O teste de caminhada foi realizado em corredor de 25,6 metros (m), em frente ao Laboratório de Função Pulmonar - Ambulatório Bias Fortes do HC-UFMG, e sua aplicação seguiu a Normatização Brasileira de 2006 ¹²⁷. Os materiais utilizados foram: cronômetro, prancheta com ficha padronizada (ANEXO B), cadeira, fonte de oxigênio, esfigmomanômetro, estetoscópio e oxímetro adaptado para realização de atividade física.

Os voluntários foram instruídos a utilizar roupas e calçados confortáveis, a evitar exercícios vigorosos duas horas antes do teste e a manter o uso de sua medicação usual, se existente. Refeições leves antes da avaliação foram aceitas. Antes da realização do teste foi observado um período mínimo de dez minutos de repouso, quando foram avaliados: possíveis contraindicações para a realização do teste, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e saturação de oxigênio (FIG. 13).



Figura 13
Avaliação preliminar ao teste de caminhada de 6 minutos

Os voluntários foram instruídos a percorrer toda a extensão do corredor utilizado para o teste, nos dois sentidos, sucessivamente, o mais rapidamente possível (sem correr) e informados de que o tempo de duração da caminhada (seis minutos) seria cronometrado pelo avaliador. Foram ainda informados sobre ser permitido parar e reassumir a caminhada, em caso de cansaço limitante, a qualquer momento durante o teste.

Seguindo a Normatização Brasileira ¹²⁷, foram adotados os seguintes cuidados durante a realização do teste de caminhada: evitar caminhar e/ou conversar com o voluntário, usar frases padronizadas e com o mesmo tom de voz para informar, orientar sobre o tempo restante a cada minuto, evitar palavras ou gestos de encorajamento, prosseguir a contagem do tempo em caso de interrupção da caminhada (FIG. 14).



Figura 14
Teste de caminhada de 6 minutos

Ao término do teste, os dados vitais avaliados inicialmente foram novamente medidos e foi calculada a distância caminhada pelo voluntário. Para eliminar o efeito aprendido e assegurar a reprodutibilidade do procedimento, foram realizados dois testes com intervalo mínimo de quinze minutos entre eles e um terceiro teste, com o mesmo intervalo de quinze minutos, nos casos em que a distância caminhada nos

dois primeiros testes diferiu em mais do que 10%. Foram registrados os maiores valores observados para as variáveis avaliadas no início e no final dos testes.

3.4.5. Testes de função pulmonar

Todos os TFP foram realizados no Laboratório de Função Pulmonar do HC-UFMG e de acordo com as Diretrizes Brasileiras para Testes de Função Pulmonar ¹³².

3.4.5.1 Espirometria

A espirometria foi realizada em sistema computadorizado de função pulmonar (Koko; Ferraris Respiratory®, Louisville, CO, EUA) com medida do volume de ar inspirado e expirado e dos fluxos respiratórios. Foram respeitados os critérios de aceitação e reprodutibilidade para um exame de boa qualidade, com pelo menos duas manobras aceitáveis com variação do pico de fluxo expiratório (PFE) menor que 10% ou 0,5 L e os dois maiores valores de capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) diferindo menos que 0,15 L. As seguintes variáveis foram estudadas na espirometria:

- **Capacidade vital (CV):** volume medido (L) entre as posições de inspiração plena e expiração completa. Representa o maior volume de ar mobilizado. Corresponde a cerca de 70-75% da capacidade pulmonar total (CPT);
- **Capacidade vital forçada (CVF):** volume de ar (L) eliminado em uma manobra expiratória forçada desde a CPT até o volume residual (VR);
- **Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1):** quantidade de ar (L) eliminada no primeiro segundo da manobra expiratória forçada;
- **Ventilação voluntária máxima (VVM):** volume máximo de ar ventilado em um período de tempo (L/min), por repetidas manobras forçadas;

- **Fluxo expiratório forçado médio (FEF₂₅₋₇₅):** o fluxo expiratório forçado médio (L/seg) na faixa intermediária da CVF, isto é, entre 25 e 75% da curva de CVF;
- **VEF₁/CVF:** razão entre volume expiratório forçado do primeiro segundo e capacidade vital forçada;
- **FEF₂₅₋₇₅/CVF:** razão entre fluxo expiratório forçado médio e capacidade vital forçada.

3.4.5.2. Pressão inspiratória máxima e pressão expiratória máxima

Pressão inspiratória máxima ($P_{i_{max}}$) e pressão expiratória máxima ($P_{e_{max}}$) são medidas da força da musculatura respiratória. Para as medidas de $P_{i_{max}}$ e $P_{e_{max}}$ (cmH₂O) foi utilizado um monovacúmetro da marca Collins® modelo DPM e as mesmas foram realizadas na ocasião e antes da espirometria e do teste de caminhada.

De acordo com o protocolo descrito por *Neder e colaboradores*¹³³, o monovacúmetro (± 300 cmH₂O) foi conectado através de tubulação plástica rígida a um tubo plástico com diâmetro interno de 32 mm, com um bocal de borracha conectado a uma das extremidades e ocluído na outra extremidade, exceto por abertura de 2 mm de diâmetro interno com a finalidade de permitir pequeno vazamento de ar e prevenir a elevação da pressão da cavidade oral gerada, exclusivamente, por contratura da musculatura facial com o fechamento da glote. O exame foi realizado com voluntário assentado em cadeira com encosto, com os dois pés apoiados no chão e com as narinas ocluídas por clipe nasal.

Os voluntários foram adequadamente instruídos sobre as manobras e uma demonstração foi realizada imediatamente antes do teste. Foi solicitado que o voluntário, com a boca bem fechada contra o bocal de borracha, inspirasse tão fortemente quanto possível a partir de volume próximo ao volume residual e expirasse tão fortemente quanto possível a partir de volume próximo da capacidade pulmonar total. Cada uma das avaliações ($P_{i_{max}}$ e $P_{e_{max}}$) foi realizada três vezes com o registro do maior valor obtido (cmH_2O) para cada uma das variáveis.

3.4.6. Força muscular

Todos os voluntários foram avaliados quanto à força máxima de preensão manual (F_{max}). Para tal foram realizadas três medidas padronizadas da sua F_{max} (mão direita e posteriormente mão esquerda) usando dinamômetro manual (0-100 kg Kratos®, Brasil).

Foi realizada a medida do comprimento do antebraço (da prega do punho à fossa cubital) de cada lado e da circunferência do antebraço a dois terços da prega do punho. No mesmo ponto da medida da circunferência, na face flexora, foi feita a medida da dobra cutânea (mm) com a utilização do compasso clínico. A área da secção transversal foi derivada da medida da circunferência do antebraço (cm) menos a dobra cutânea do antebraço.

As medidas foram feitas com os indivíduos assentados em cadeira com encosto, os antebraços apoiados em mesa colocada à sua frente e ambos os pés apoiados no chão. Aos voluntários foi solicitado que comprimissem a alça do dinamômetro com a maior força possível, mantendo os antebraços apoiados sobre a mesa, e tendo a

base do dinamômetro apoiada sobre a mão. Foram anotadas três medidas de cada lado (Kg) e utilizada a média das três medidas. A força muscular por unidade de área ($F_{\text{área}}$) foi calculada (kg/cm^2) e transformada em $(\text{N}/\text{cm}^2)^2$ (FIG. 15).

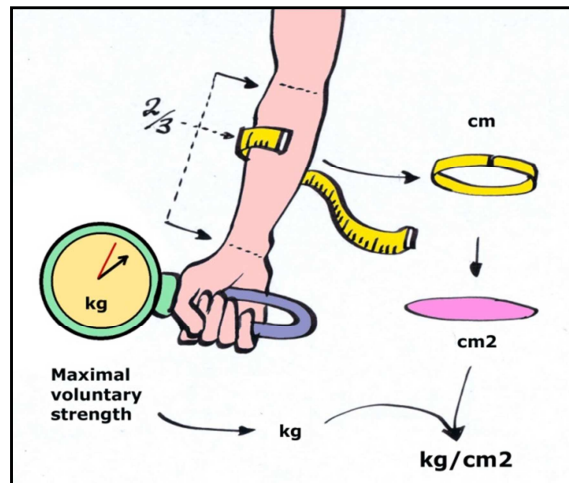


Figura15

Medida da força máxima de apreensão manual e da área da secção transversal

Fonte: LOR (2008)

3.4.7. Níveis habituais de atividade física

3.4.7.1. Questionário Internacional de Atividade Física

A avaliação dos níveis habituais de atividade física foi realizada com a aplicação do Questionário Internacional de Atividade Física, versão validada em português do *International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)*, no formato curto (ANEXO C), que considera as atividades diárias (frequência e duração) realizadas na semana que antecede a sua aplicação. Todos os voluntários responderam ao questionário antes da realização do teste de caminhada e espirometria (aleatoriamente as terças, quartas e sextas-feiras).

3.4.7.2. Monitor de frequência cardíaca

Todos os voluntários tiveram sua frequência cardíaca monitorada durante o período de vigília que se seguiu à conclusão dos testes respiratórios e caminhada. Para tal, utilizaram um monitor de frequência cardíaca (MFC) (Polar RS400, Team System, Polar Oy, Kempele, Finlândia ®), composto por um relógio e uma cinta peitoral elástica que detecta e armazena a frequência cardíaca média a cada 5 segundos, até um máximo de ~ 11,5 h ¹³⁴.

Um programa de propriedade da Polar® foi usado para fazer o download dos dados da frequência cardíaca, que foram posteriormente analisados utilizando-se o Microsoft Office Excel 2010® para determinar o tempo gasto em três níveis de atividade, baseado em faixas de frequência cardíaca, definidas entre a frequência cardíaca de repouso (FCR) e a frequência cardíaca máxima (FCM).

Usamos 220 - idade (anos) para estimar a frequência cardíaca máxima e a menor frequência cardíaca média em um minuto para estimar a frequência cardíaca de repouso e definir os níveis de atividade: atividade leve (20-39,9% FCR), atividade moderada (40 - 59,9% FCR) e atividade intensa ($\geq 60\%$ FCR) ¹³⁵.

3.4.8. Ecocardiografia

A avaliação das dimensões cardíacas e da massa miocárdica foi realizada através da ecocardiografia transtorácica. Avaliou-se ainda a função sistólica e diastólica, através dos métodos convencionais e através dos índices de deformação miocárdica. Todos os estudos ecocardiográficos foram realizados utilizando

equipamento Vivid 7 (General Electric Vingmed Ultrasound AS®, Horten, Noruega) e transdutor multifrequencial 1,7/3,5 MHz.

Os exames foram agendados conforme a disponibilidade dos voluntários, em clínica especializada com quarto silencioso e realizados, aleatoriamente, por dois cardiologistas especializados em ecocardiografia transtorácica aos quais não foram fornecidos detalhes sobre os achados clínicos e história médica pregressa dos voluntários.

Medidas convencionais das dimensões cardíacas foram realizadas a partir de padrão Modo M em tons de cinza. A fração de ejeção foi calculada pelo método de *Teichholz* e a massa miocárdica obtida pela fórmula de *Penn*. As seguintes variáveis foram estudadas no Modo M:

- Diâmetro da raiz da aorta (mm);
- Diâmetro do átrio esquerdo (mm);
- Diâmetro diastólico do ventrículo direito (VD) (mm);
- Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VE) (mm);
- Diâmetro sistólico do VE (mm);
- Espessura diastólica do septo interventricular (mm);
- Espessura diastólica da parede posterior do VE (mm);
- Volume diastólico final do VE (ml);
- Volume sistólico final do VE (ml);

O índice de massa ventricular (g/m^2) foi calculado corrigindo-se a MVE (g) pela SC (m^2). O índice de espessura relativa (ERP) de VE (mm) foi calculado a partir da

espessura diastólica da parede posterior do VE (PPVE) (mm) e do diâmetro diastólico do VE (DDVE) (mm) com a utilização da fórmula: $2PPVE/DDVE$ ¹³⁶. Foram calculados:

- Fração de ejeção do VE (%);
- Encurtamento sistólico do VE ($\Delta\%$);
- Massa ventricular (g);
- Índice de massa ventricular (g/m^2)
- Índice de espessura relativa do VE (mm);

As velocidades de onda do Doppler tecidual foram obtidas com Doppler pulsátil no anel septal mitral, em corte apical quatro câmaras:

- Onda s';
- Onda e';
- Onda a';

Foi ainda realizada captura acústica com Doppler tecidual em posição apical quatro câmaras, com 50 ± 150 quadros/s. Para análise posterior, três ciclos cardíacos completos consecutivos foram registrados durante a respiração normal. Foi medido:

- *Strain* (ϵ) basal do septo interventricular

Atualmente, a ecocardiografia bidimensional, usando a metodologia do *speckle tracking* ou rastreamento de marcas acústicas em duas dimensões permite aferir as diferentes dimensões da deformação do miocárdio, com medida de *strain* (ϵ) ou deformação e *strain rate* (SR ou $\dot{\epsilon}$) ou taxa de deformação ^{137,138}. *Strain* é definido como a deformação de um objeto a partir de sua forma original e o *strain rate* é a

velocidade com que esta deformação ocorre ¹³⁹. Estes índices são reconhecidos como indicadores da função contrátil miocárdica localizada ¹⁴⁰.

Para avaliação da deformação miocárdica longitudinal, foram obtidas capturas acústicas em cortes apicais de via de saída do VE, quatro câmaras e duas câmaras, com taxas de quadros variando de 64 a 80 quadros/s, em três ciclos cardíacos consecutivos através da ecocardiografia bidimensional. Tais imagens foram armazenadas digitalmente e transferidas para uma estação de trabalho para análise *offline* usando software EchoPAC version 11.1.0, GE Vingmed Ultrasound AS®. Esta análise *offline* permitiu a medida do *strain* sistólico regional, em cada corte ecocardiográfico, através da técnica do speckle tracking e do strain global longitudinal. As variáveis medidas foram:

- *Strain* eixo longo apical;
- *Strain* apical 4 câmaras;
- *Strain* apical 2 câmaras;
- *Strain* global longitudinal.

3.4.9. Níveis séricos de vitamina D, cálcio total, cálcio iônico, paratormônio e fósforo

Para avaliação do metabolismo da vitamina D, foi utilizada a mesma amostra de sangue coletada para os exames laboratoriais mencionados no item anterior. Os níveis plasmáticos de 25(OH)D (ng.mL⁻¹) foram medidos por quimiluminescência de acordo com o método proposto por *Lammert e colaboradores* ⁸². Os níveis de normalidade adotados no presente estudo foram baseados no estudo nacional de *Pedrosa & Castro* ⁹⁰ (QUADRO 6).

QUADRO 6

Níveis plasmáticos de 25(OH)D (ng.mL⁻¹) de referência⁹⁰

	Níveis séricos de 25(OH)D	
	mmol.L ⁻¹	ng.mL ⁻¹
Desejáveis	≥100	≥40
Hipovitaminose D	<100	<40
Insuficiência de Vitamina D	≤50	≤20
Deficiência de Vitamina D	≤25	≤10

Os níveis plasmáticos de Ca⁺⁺ foram medidos por eletrodo seletivo (AVL 9180) e os de cálcio total por método colorimétrico. O fósforo foi medido pelo método de *Daly & Ertingshausen* modificado e o PTH por quimiluminescência. Os níveis de normalidade adotados foram fornecidos pelo *Laboratório Geraldo Lustosa*, responsável pelas dosagens (QUADRO 7).

QUADRO 7

Níveis plasmáticos Ca⁺⁺ e Ca total (mg.dL⁻¹), fósforo e PTH, de referência, segundo o laboratório *Geraldo Lustosa* (2009)

Exame	Faixa etária	Níveis normais
Cálcio iônico (mg.dL⁻¹)	Adultos	4,4 a 5,4
Cálcio total (mg.dL⁻¹)	16 a 19 anos	8,9 a 10,7
	Adultos	8,8 a 10,8
Fósforo (mg.dL⁻¹)	Adultos	2,5 a 4,8
Paratormônio (pg.mL⁻¹)	Adultos	14,0 a 72,0

3.5. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram armazenados e analisados utilizando o programa Microsoft Office Excel 2010® e o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 14.0 para Windows (SPSS Inc®, Chicago, IL, USA).

As variáveis qualitativas (sexo, atividade ocupacional, impressão pessoal sobre estado de saúde, tipo de pele segundo a classificação de *Fitzpatrick*), foram descritas através de frequência absoluta e relativa (porcentagem). A comparação dos grupos das variáveis qualitativas foi realizada através dos testes *Qui-quadrado de Pearson* assintótico (20% das caselas tinham valores esperados menores que 5 e 80% tinham valores maiores que 5) e *Qui-quadrado de Pearson* exato (mais que 20% tiveram valores esperados menores que 5).

As variáveis quantitativas que tiveram distribuição normal foram apresentadas como média e desvio-padrão e comparadas através do teste *t de Student* bicaudal para amostras independentes. As variáveis quantitativas que não tiveram distribuição normal foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil e comparadas utilizando-se o teste não paramétrico de *Mann-Whitney*. Utilizou-se *Box-plot* para descrever as variáveis quantitativas por grupo.

Na análise de correlação entre as variáveis quantitativas foram utilizados o coeficiente de correlação de *Spearman* (r_s) (quando pelo menos uma das variáveis não tinha distribuição normal) e o coeficiente de correlação de *Pearson* (r_p) (quando as duas variáveis tinham distribuição normal).

As variáveis medidas em ecocardiografia, e sabidamente dependentes da composição corporal, foram analisadas através da Análise de covariância utilizando a análise de variância (ANOVA) para comparação dos grupos. As covariáveis foram escolhidas através da análise de regressão linear univariada com as variáveis antropométricas e de composição corporal que tiveram maiores valores de R^2 ajustado. Considerou-se o nível de 0,05 como estatisticamente significativo em todas as medidas.

Finalmente o modelo de regressão linear multivariado hierárquico foi utilizado para analisar quais variáveis interferiram na distância caminhada do grupo com NF1. Iniciou-se com análise de regressão linear univariada de cada grupo de variáveis. As variáveis significativas ao nível de 0,25 foram consideradas candidatas ao modelo multivariado. Para cada grupo de variáveis ajustou-se os modelos multivariados e selecionados aquelas variáveis significativas ao nível de 0,05. As variáveis selecionadas foram ajustadas no modelo global com todas as variáveis de todos os grupos de variáveis. Retirou-se passo-a-passo as variáveis com maiores valores de P até ficarmos com o modelo em que todas as variáveis foram significativas ao nível de 0,05. Após ajuste do modelo final foi realizada a análise de resíduos verificando-se que os mesmos tinham distribuição normal, eram independentes e tinham variância constante.

3.6. ASPECTOS ÉTICOS

Após aprovação pelo colegiado do Programa de Pós-graduação de Clínica Médica da UFMG em 19/04/2010, o projeto desta pesquisa e o respectivo TCLE foram encaminhados ao Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG, onde também foram aprovados em 09/09/2010 (ETIC#0304.0.203.000-10) (ANEXO D).

RESULTADOS

A resposta certa, não importa nada: o essencial é que as perguntas estejam certas.

Mario Quintana

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Vinte e dois indivíduos com NF1 (11 homens e 11 mulheres), com idade entre 19 e 56 anos, foram comparados a 22 voluntários não acometidos pela doença (11 homens e 11 mulheres), com idade entre 21 e 58 anos, que preencheram os critérios de inclusão no período de coleta de dados para o estudo.

Entre as consequências e complicações relacionadas à NF1 identificamos uma voluntária com história progressiva de estenose do aqueduto cerebral (hidrocefalia) com realização de derivação ventrículo peritoneal e um caso de epilepsia em uso de anticonvulsivante e sem crises há mais de um ano, ambos sem sequelas motoras. Ainda entre os voluntários com NF1, observamos um caso de acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico prévio (identificado por resultado de Ressonância Nuclear Magnética - RNM) sem sequelas motoras. Entre os indivíduos com NF1, 8 (36,4%) apresentaram hipotonia muscular, avaliada clinicamente.

O grupo de voluntários não acometidos apresentou maior escolaridade (anos completos de estudo) que o grupo de indivíduos com NF1 e entre os controles também foi maior o número de voluntários que informou ainda ser estudante. Não foi observada diferença significativa entre a proporção de indivíduos com NF1 e controles que declarou trabalhar de forma remunerada, bem como no número de horas trabalhadas por dia entre os dois grupos.

A tabela 3 resume a caracterização da amostra quanto ao hábito de fumar, impressão pessoal sobre a própria saúde e às variáveis sócio demográficas: idade,

anos completos de estudo, horas de trabalho por dia e tipo de pele, segundo a classificação de *Fitzpatrick*¹²⁹.

TABELA 3
Caracterização da amostra

	Controles (n=22) n (%)	NF1 (n=22) n (%)	Valor de P
Idade (anos)			
Mediana (IQR)	29,5 (17)	29 (16)	0,880 ¹
Anos completos de estudo (anos)			
Média ± DP	16,2 ± 4,8	12,2 ± 3,4	0,002 ²
Estuda			
Sim	11 (61,1)	5 (22,7)	0,014 ³
Não	7 (38,9)	17 (77,3)	
Trabalho remunerado			
Sim	15 (68,2)	13 (59,1)	0,531 ³
Não	7 (31,8)	9 (40,9)	
Horas de trabalho por dia (horas)			
Mediana (IQR)	8 (9)	7 (8)	0,487 ¹
Tabagismo			
Sim	2 (9,1)	1 (4,5)	0,836 ³
Não	19 (86,4)	20 (90,9)	
Ex-tabagista	1 (4,5)	1 (4,5)	
Impressão pessoal sobre estado de saúde			
Excelente	3 (13,6)	2 (9,1)	0,431 ⁴
Muito boa	12 (54,5)	7 (31,8)	
Boa	5 (22,7)	11 (50)	
Regular	1 (4,5)	1 (4,5)	
Ruim	0 (0)	1 (4,5)	
Tipo de pele			
Tipo 1	0 (0)	0 (0)	0,384 ⁴
Tipo2	6 (27,3)	2 (9,1)	
Tipo 3	8 (36,4)	9 (40,9)	
Tipo 4	7 (31,8)	7 (31,8)	
Tipo 5	1 (4,5)	2 (9,1)	
Tipo 6	0 (0)	2 (9,1)	

IQR: Intervalo interquartil; DP: Desvio padrão; ¹ Teste *Mann-Whitney*; ² Teste *t de Student* para amostra independentes; ³ *Qui-quadrado assintótico de Pearson*; ⁴ *Qui-quadrado exato de Pearson*.

4.2. ANTROPOMETRIA

O índice de massa corporal (IMC) médio dos indivíduos com NF1 (n=22) foi significativamente menor que dos voluntários não acometidos pela doença (n=22). Como não houve diferença na estatura média (m) dos indivíduos com NF1 e seus controles, o menor IMC na NF1 se justifica pelo menor peso corporal médio (kg) do grupo NF1. A diferença observada no IMC não se repetiu na comparação da superfície corporal (SC) (m²) entre os dois grupos. O perímetro cefálico (PC) medido (cm) foi significativamente maior nos indivíduos com NF1 (TAB. 4).

TABELA 4

Medidas antropométricas em indivíduos com NF1 e controles

Medidas antropométricas	Controles (n=22)	NF1 (n=22)	Valor de P
Peso (kg) Mediana (IQR)	69,5 (19,8)	58,4 (20,38)	0,021 ¹
Estatura (m) Média ± DP	1,68 ± 0,10	1,65 ± 0,10	0,250 ²
IMC Mediana (IQR)	25,16 (6,14)	22,8 (3,54)	0,044 ¹
SC (m²) Mediana (IQR)	1,79 (0,33)	1,65 (0,3)	0,054 ¹
PC (cm) Média ± DP	56,6 ± 2,14	58,3 ± 2,16	0,012 ²

Notas: IQR: Intervalo interquartil; DP: Desvio padrão; kg: quilogramas; m: metros; IMC: Índice de massa corporal; SC: superfície corporal; m²: metros quadrados; PC: perímetro cefálico; cm: centímetros; ¹ Teste *Mann-Whitney*; ² Teste *t de Student* para amostra independentes.

A análise das medidas antropométricas, estratificadas por sexo, mostra que os homens com NF1 apresentam menor peso corporal (kg) que os homens do grupo

controle ($P=0,054$), o que se reflete também em menor SC (m^2) do que seus controles ($P=0,039$). Este fato não se repete na comparação entre as mulheres dos dois grupos (TAB. 5).

TABELA 5

Medidas antropométricas, estratificadas por sexo, em indivíduos com NF1 e controles

Medidas antropométricas	Homens (n = 22)		Mulheres (n = 22)	
	Controles (n=11)	NF1 (n=11)	Controles (n=11)	NF1 (n=11)
Peso (kg) Mediana (IQR)	77,8 (17)	65,6 (21,6)*	61 (9,2)	54,1 (15,7)
Estatura (m) Média ± DP	1,76 ± 0,08	1,71 ± 0,06	1,60 ± 0,05	1,58 ± 0,09
IMC Mediana (IQR)	27 (5,6)	22,5 (5,3)	23,1 (6,8)	22,8 (2,6)
Superfície corporal (m^2) Mediana (IQR)	2 (0,27)	1,75 (0,34)#	1,64 (0,08)	1,55 (0,26)
Perímetro cefálico (cm) Média ± DP	58 ± 1,7	58,8 ± 1,7	55,2 ± 1,6	57,8 ± 2,5[€]

Notas: kg: quilogramas; m: metros; IMC: índice de massa corporal; m^2 : metros quadrados; IQR: intervalo interquartil; DP: desvio padrão; (*): $P=0,0054$ **homens NF1** < homens controles; (#): $P<0,05$ para **homens NF1** < homens controles; (€): $P=0,009$ para **mulheres NF1** > mulheres controles.

4.3. COMPOSIÇÃO CORPORAL

A avaliação da composição corporal mostrou maior densidade corporal (g/mL) média entre os indivíduos com NF1, porém sem diferença significativa quanto à massa magra (Kg) entre os dois grupos. Conseqüentemente, foi maior o índice de adiposidade (maior G%) entre os voluntários não acometidos pela doença (TAB. 6).

TABELA 6

Composição corporal em indivíduos com NF1 e controles

Composição corporal	Controles (n = 22)	NF1 (n = 22)	Valor de P
Densidade corporal (g/mL) Média ± DP	1,04 ± 0,02	1,06 ± 0,02	0,017 ²
Percentual de gordura (%) Média ± DP	24 ± 8,38	17,63 ± 7,78	0,012 ²
Massa magra (kg) Mediana (IQR)	54,91 (21)	50,32 (18,7)	0,385 ¹

Notas: DP: Desvio padrão; IQR: Intervalo interquartil; g/mL: gramas por mililitro; kg: quilogramas;
¹ Teste *Mann-Whitney*; ² Teste *t de Student* para amostras independentes.

A avaliação da composição corporal estratificada por sexo mostra que a densidade corporal é maior em mulheres NF1 do que nas mulheres do grupo controles ($P=0,027$) e que o percentual de gordura é significativamente menor entre as mulheres com NF1 ($P=0,027$), quando comparadas às mulheres controles ($P=0,027$). Este fato se repete, como tendência, na comparação da densidade corporal ($P=0,056$) e do G% ($P=0,056$) entre os homens dos dois grupos (TAB. 7).

A comparação da massa magra (Teste *Mann Whitney*), estratificadas por sexo, entre homens com NF1 [60,4 (18)] e homens do grupo controle [65,4 (12,3)] ($P= 0,250$) e entre mulheres com NF1 [43,1 (13,7)] e mulheres do grupo controle [45 (3,14)] ($P=0,491$) não mostrou diferença significativa (GRAF. 3).

TABELA 7

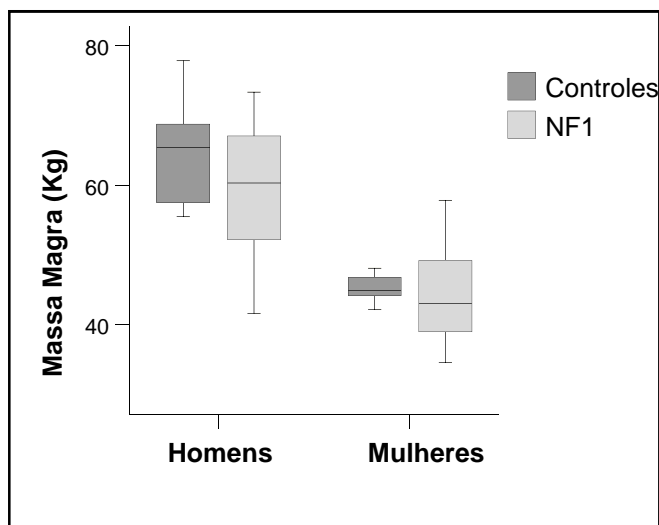
Composição corporal, estratificadas por sexo, em indivíduos com NF1 e controles

Composição corporal	Homens (n = 22)		Mulheres (n = 22)	
	Controles (n=11)	NF1 (n=11)	Controles (n=11)	NF1 (n=11)
DC (g/mL) Mediana (IQR)	1,1 ± 0,02	1,07 ± 0,01*	1 ± 0,01	1,05 ± 0,01[#]
G% Média ± DP	20 ± 9	13,1 ± 6,9*	28 ± 5,6	22,2 ± 5,9[#]
Massa Magra (Kg) Mediana (IQR)	65,4 (12,3)	60,4 (18)	45 (3,14)	43,1 (13,7)

Notas: g/mL: gramas por mililitros; Kg: quilogramas; IQR: intervalo interquartil; DP: desvio padrão; (*): $P=0,056$ **Homens NF1** < Homens controles; (#): $P = 0,027$ **Mulheres NF1** < **Mulheres** controles

GRÁFICO 3

Massa magra, estratificada por sexo, em indivíduos com NF1 e controles



Massa magra (kg): Mediana (Intervalo interquartil)

4.4. TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS

Todos os voluntários, de ambos os grupos, completaram o TC6M sem a necessidade de interrupção do mesmo. A saturação de oxigênio no início e ao final do teste não foi diferente entre os indivíduos com NF1 e os controles (TAB. 8). A comparação dos valores médios para os dados vitais (FC e PA) medidos ao início e ao final do TC6M mostrou não haver diferença significativa entre os dois grupos. Os voluntários controles percorreram distância média (m) significativamente maior que os indivíduos com NF1 (TAB. 9) (GRAF. 4).

TABELA 8

Saturação de oxigênio no início e ao final do teste de caminhada de 6 minutos em indivíduos com NF1 e controles

Saturação de O ²	Controles (n = 22)	NF1 (n = 22)	Valor de P
Saturação de O² no início do TC6M (%) Mediana (IQR)	97 (1)	97 (1)	0,660 ¹
Saturação de O² ao final do TC6M (%) Mediana (IQR)	96 (1)	97 (1)	0,232 ¹

Notas: O²: oxigênio; IQR: Intervalo interquartil; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos;
¹ Teste *Mann-Whitney*;

TABELA 9

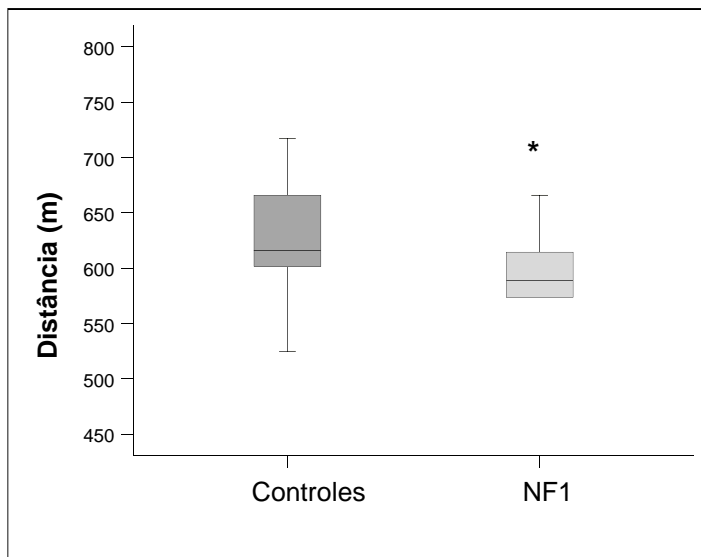
Dados vitais avaliados no início e ao final do teste de caminhada de 6 minutos e distância caminhada em indivíduos com NF1 e controles

Dados vitais e distância em TC6M	Controles (n = 22)	NF1 (n = 22)	Valor de P
FC inicial (bpm) Média ± DP	82,1 ± 12,15	86 ± 13,3	0,325 ²
FC final (bpm) Média ± DP	136,5 ± 22,6	133,8 ± 26,9	0,724 ²
PS inicial (mmHg) Mediana (IQR)	110 (13)	120 (10)	0,327 ¹
PD inicial (mmHg) Mediana (IQR)	75 (20)	70 (20)	0,958 ¹
PS final (mmHg) Média ± DP	144,1 ± 16	140 ± 19,4	0,463 ²
PD final (mmHg) Mediana (IQR)	80 (10)	80 (0)	0,103 ¹
PA média (mmHg) Média ± DP	86 ± 10,3	87,4 ± 9,1	0,624 ²
Distância caminhada (m) Média ± DP	623,7 ± 61,5	586,9 ± 56,3	0,044 ²

Notas: TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; bpm: batimentos por minuto; PS: pressão sistólica; PD: pressão diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio; m: metros; DP: desvio padrão; IQR intervalo interquartil; ¹ Teste *Mann-Whitney*; ² Teste *t de Student* para amostras independentes.

GRÁFICO 4

Distância caminhada em teste de caminha de 6 minutos por indivíduos com NF1 e controles



Distância caminhada (m);
(*) NF1 < controles ($P=0,044$)

A avaliação da distância caminhada (m) em TC6M, estratificada por sexo, mostrou tendência para distância caminhada (m) menor em homens com NF1, quando comparados aos homens do grupo controle ($P=0,051$). Esta tendência não se repetiu na comparação da distância caminhada em mulheres dos dois grupos ($P= 0,345$) (TAB. 10) (GRAF. 5).

TABELA 10

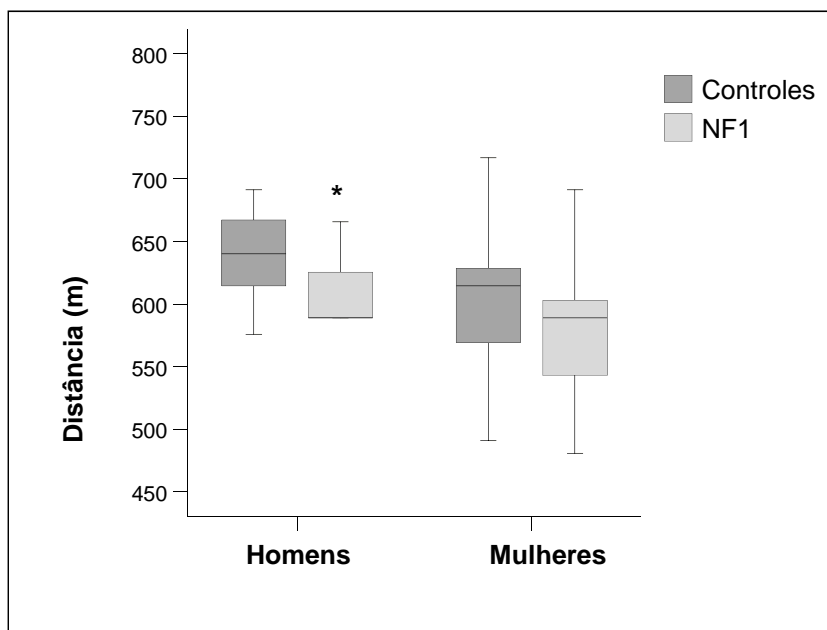
Distância caminhada em teste de caminhada de 6 minutos, estratificada por sexo, em indivíduos com NF1 e controles

	Homens		Mulheres	
	Controles (n=11)	NF1 (n=11)	Controles (n=11)	NF1 (n=11)
Distância caminhada (m) Média ± DP	643,8 ± 53,9	595,5 ± 55,4*	603,6 ± 64,6	578,2 ± 58,4 [#]

Notas: (*) Distância caminhada homens NF1 < homens controles ($P = 0,051$); (#) Distância caminhada mulheres NF1 = mulheres controles ($P=0,345$); m: metros; DP: desvio padrão.

GRÁFICO 5

Distância caminhada em teste de caminha de 6 minutos, estratificada por sexo, em indivíduos com NF1 e controles



Distância caminhada (m)
(*) Homens NF1 < Homens controles ($P=0,051$)

4.5. TESTES DE FUNÇÃO RESPIRATÓRIA

4.5.1. Espirometria

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os resultados da espirometria (valor absoluto e percentual do valor esperado) de controles e de indivíduos com NF1. A aplicação do broncodilatador não modificou os resultados da espirometria (TAB. 11).

TABELA 11

Espirometria: valor absoluto, percentual do valor aguardado e valor absoluto após aplicação do broncodilatador em indivíduos com NF1 e controles

Espirometria	Controles (n)	NF1 (n)	Valor de P
CV (L) Média ± DP	n = 21 4,21 ± 1,1	n = 20 4,28 ± 1	0,863 ²
CV (%) Média ± DP	n = 21 96,8 ± 1	n = 18 103,2 ± 12,4	0,082 ²
CV pós BD (L) Média ± DP	n = 15 4,23 ± 1,1	n = 13 4,3 ± 1	0,843 ²
CVF (L) Média ± DP	n = 22 4,22 ± 1,1	n = 20 4,23 ± 1	0,974 ²
CVF (%) Média ± DP	n = 22 96,1 ± 10,2	n = 18 102,1 ± 12,4	0,097 ²
CVF pós BD (L) Média ± DP	n = 22 4,2 ± 1,1	n = 19 4,1 ± 0,9	0,922 ²
VEF1 (L) Média ± DP	n = 22 3,5 ± 0,9	n = 20 3,5 ± 0,6	0,965 ²
VEF1 (%) Média ± DP	n = 22 95,5 ± 11,7	n = 18 100,1 ± 9,3	0,177 ²
VEF1 pós BD (L) Média ± DP	n = 22 3,6 ± 0,9	n = 19 3,6 ± 0,7	0,816 ²
FEF 25-75 (L/seg) Média ± DP	n = 22 3,8 ± 1,2	n = 20 3,7 ± 0,8	0,884 ²
FEF 25-75 (%) Média ± DP	n = 22 97 ± 25,3	n = 18 97,8 ± 29,4	0,929 ²
FEF 25-75 pós BD (L/seg) Média ± DP	n = 22 4,2 ± 1,1	n = 19 4,2 ± 1	0,989 ²
VEF1/CVF x 100 Média ± DP	n = 21 83,8 ± 4,2	n = 20 84 ± 8,2	0,905 ²
FEF/CVF x 100 Média ± DP	n = 22 89,8 ± 19,3	n = 20 91,9 ± 32,2	0,795 ²
VVM (L/min) Média ± DP	n = 21 137,6 ± 33,4	n = 21 130,3 ± 24,3	0,422 ²
VVM (%) Média ± DP	n = 21 95,9 ± 16,1	n = 20 96,8 ± 15,8	0,846 ²

Notas: L: litros; %: percentual do valor aguardado; BD: broncodilatador; L/seg: litros por segundos; L/min: litros por minuto; CV: capacidade vital; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado no 1ºsegundo; FEF25-75: fluxo expiratório forçado médio; VVM: ventilação voluntária máxima; DP: desvio padrão; ² Teste *t* de Student para amostra independentes.

4.5.2. Pressão inspiratória máxima e Pressão expiratória máxima

A força dos músculos respiratórios ($P_{i_{max}}$ e $P_{e_{max}}$) foi maior nos controles (valor absoluto e percentual do valor aguardado) do que nos indivíduos com NF1 (TAB. 12).

TABELA 12

Força dos músculos respiratórios: valor absoluto e percentual do valor aguardado em indivíduos com NF1 e controles

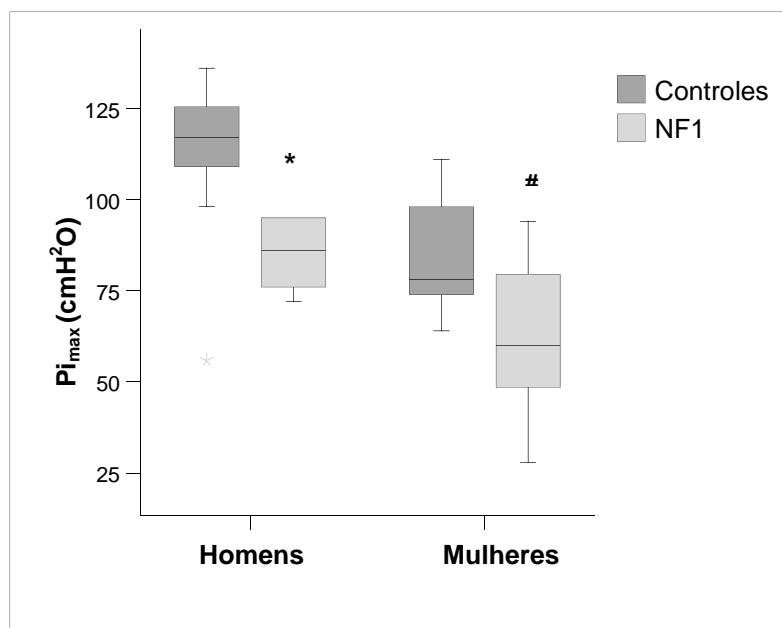
Força dos músculos respiratórios	Controles (n = 22)	NF1 (n = 22)	Valor de <i>P</i>
$P_{i_{max}}$ (cmH ² O) Média ± DP	100,3 ± 24,6	76,2 ± 24,8	0,003 ²
$P_{i_{max}}$ (%) Média ± DP	87 ± 20,6	72,8 ± 20	0,032 ²
$P_{e_{max}}$ (cmH ² O) Média ± DP	113,6 ± 23	77,4 ± 27,8	0,000 ²
$P_{e_{max}}$ (%) Média ± DP	60,5 ± 11,9	41,6 ± 8,8	0,000 ²

Notas: $P_{i_{max}}$: pressão inspiratória máxima; $P_{e_{max}}$: pressão expiratória máxima; cmH²O: centímetros de água; %: percentual do valor aguardado; DP: desvio padrão; ¹ Teste *t de Student* para amostras independentes.

A comparação da média ± desvio padrão da força dos músculos respiratórios (teste *t de Student*), estratificadas por sexo, mostra que os homens com NF1 apresentam menor $P_{i_{max}}$ e $P_{e_{max}}$ (91,3 ± 19,9; 98,2 ± 25,9 cmH²O) que os homens do grupo controle (112,4 ± 21,6; 126,5 ± 24,9 cmH²O) ($P=0,032$ e $P=0,019$, respectivamente) e mulheres com NF1 também apresentam menor $P_{i_{max}}$ e $P_{e_{max}}$ (62,5 ± 20,8; 40 ± 5,7 cmH²O) que as mulheres do grupo controle (88,2 ± 22; 100,6 ± 11 cmH²O) ($P=0,011$ e $P=0,000$, respectivamente) (GRAF. 6 e GRAF. 7).

GRÁFICO 6

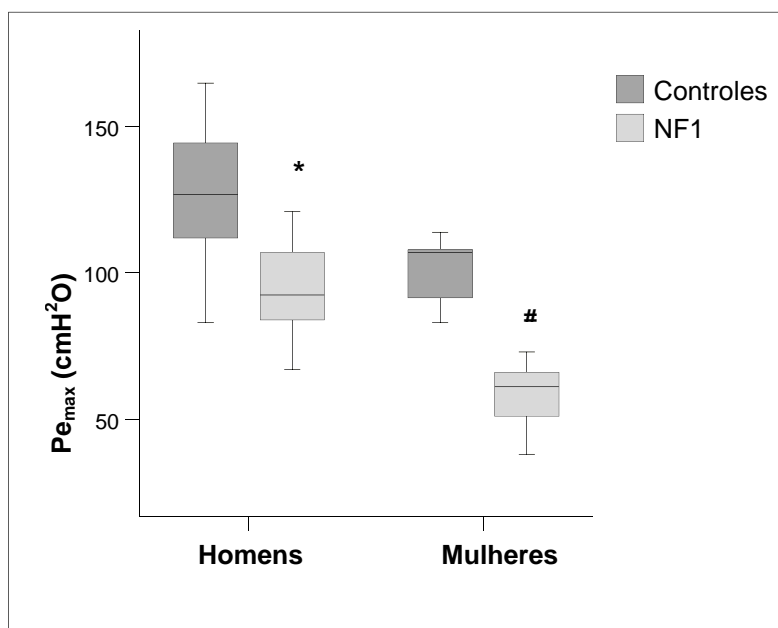
Pressão inspiratória máxima, estratificada por sexo, em indivíduos com NF1 e controles



Pi_{max} (cmH²O)
(*) Homens NF1 < Homens controles ($P=0,032$)
(#) Mulheres NF1 < Mulheres controles ($P=0,011$)

GRÁFICO 7

Pressão expiratória máxima, estratificada por sexo, em indivíduos com NF1 e controles



Pe_{max} (cmH²O)
(*) Homens NF1 < Homens controles ($P=0,019$)
(#) Mulheres NF1 < Mulheres controles ($P=0,000$)

4.6. FORÇA MUSCULAR

A $F_{\text{área}}$ foi maior entre os voluntários não acometidos pela doença do que nos indivíduos com NF1. Não foi observada diferença significativa entre a $F_{\text{área}}$ medida nas duas mãos em indivíduos com NF1 ($F_{\text{área}}$ direita $6,76 \pm 1,73$ N/cm², $F_{\text{área}}$ esquerda $6,59 \pm 1,43$ N/cm², $P=0,717$) e controles ($F_{\text{área}}$ direita $7,69 \pm 1,61$ N/cm², $F_{\text{área}}$ esquerda $8,08 \pm 1,25$ N/cm², $P=0,548$). O resultado representa a $F_{\text{área}}$ média das mãos direita e esquerda (TAB. 13) (GRAF. 8).

TABELA 13

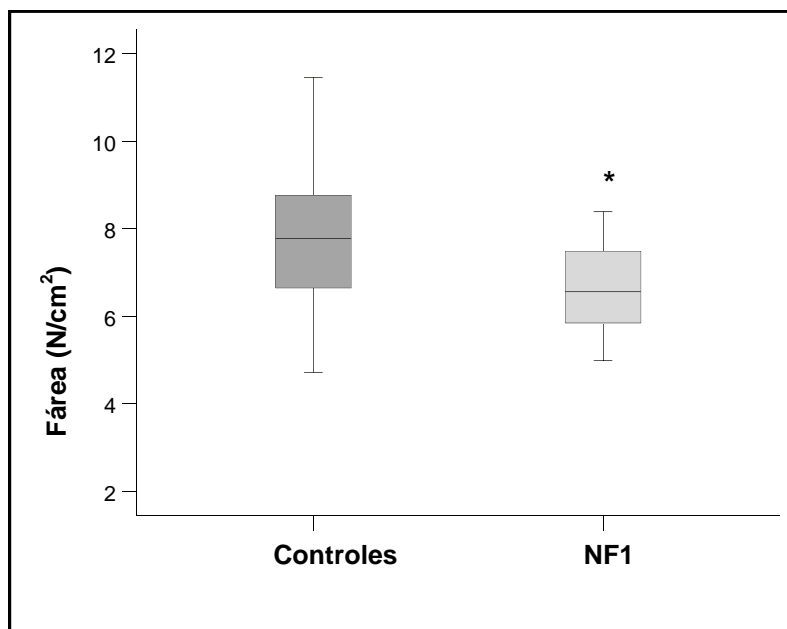
Força máxima de preensão manual em indivíduos com NF1 e controles

Força máxima de preensão manual	Controles (n = 22)	NF1 (n = 22)	Valor de P
$F_{\text{área}}$ (N/cm²)			
Média \pm DP	7,8 \pm 1,7	6,7 \pm 1,5	0,025 ²

Notas: $F_{\text{área}}$: força máxima de preensão manual por unidade de área; N/cm²: newtons por centímetros quadrados; DP: desvio padrão; ² Teste *t de Student* para amostra independentes.

GRÁFICO 8

Força máxima de preensão manual em indivíduos com NF1 e controles



Força máxima de preensão manual por unidade de área (N/cm^2), expressa em Média e desvio padrão; (*) NF1 < controles ($P=0,025$)

A tabela 14 mostra a avaliação da $F_{\text{área}}$ estratificada por sexo, onde observamos uma tendência de F_{max} menor em homens com NF1, quando comparados aos homens do grupo controle ($P=0,075$). Esta tendência não se repetiu na comparação da F_{max} em mulheres dos dois grupos ($P= 0,185$).

TABELA 14

Força máxima de preensão manual estratificada por sexo em indivíduos com NF1 e controles

Força máxima de preensão manual	Homens		Mulheres	
	Controles (n=11)	NF1 (n=11)	Controles (n=11)	NF1 (n=11)
Fárea (N/cm²) Média ± DP	7,7 ± 2,1	6,5 ± 0,8*	7,9 ± 1,3	6,9 ± 2 [#]

Notas: F_{área}: força máxima por unidade de área; N/cm²: newtons por centímetros quadrados; DP: desvio padrão; (*) F_{max} homens NF1 < F_{max} homens controles (P = 0,075); (#) F_{max} mulheres NF1 = F_{max} mulheres controles (P=0,185);

4.7. NÍVEIS HABITUAIS DE ATIVIDADE FÍSICA

4.7.1. Questionário de atividade física

O IPAQ foi avaliado inicialmente quanto ao tempo (min/semana) dispendido em uma semana com qualquer atividade física nos diferentes níveis de intensidade. Nesta primeira avaliação não foi observada diferença entre o tempo gasto, informado por indivíduos com NF1 e seus controles (TAB. 15).

TABELA 15

Tempo dispendido com atividade física em uma semana, informado através do Questionário Internacional de Atividade Física, em indivíduos com NF1 e controles

Tempo informado no IPAQ	Controles (n = 22)	NF1 (n = 22)	Valor de P
Tempo (min/semana) Mediana (IQR)	177,5 (248)	182,5 (420)	0,760 ¹

Notas: min/semana: minutos em uma semana; IPAQ: questionário internacional de atividade física; IQR: intervalo interquartil; ¹ Teste *Mann-Whitney*.

A comparação do tempo (min/semana) gasto na execução de atividades em cada nível de intensidade (leve, moderada ou intensa), informado pelo IPAQ, também não diferiu entre os dois grupos (TAB. 16).

TABELA 16

Tempo dispendido com atividade física em uma semana, em cada nível de intensidade, informado através do Questionário Internacional de Atividade Física, em indivíduos com NF1 e controles

Tempo informado no IPAQ	Controles (n = 22)	NF1 (n = 22)	Valor de P
Tempo em atividades leves (min/sem) Mediana (IQR)	95 (155)	135,23 (116)	0,715 ¹
Tempo em atividade moderada (min/sem) Mediana (IQR)	0 (125)	15 (195)	0,521 ¹
Tempo em atividade intensa (min/sem) Mediana (IQR)	0 (5)	0 (0)	0,519 ¹

Notas: min/sem: minutos em uma semana; IPAQ: questionário internacional de atividade física; IQR: intervalo interquartil; ¹ Teste *Mann-Whitney*.

4.7.2. Monitor de Frequência Cardíaca

O tempo médio de uso (min) do monitor de frequência cardíaca (MFC) foi o mesmo entre os indivíduos com NF1 e os voluntários não acometidos pela doença (TAB. 17).

TABELA 17

Tempo de uso do monitor de frequência cardíaca em indivíduos com NF1 e controles

Tempo de uso do MFC	Controles (n = 21)	NF1 (n = 20)	Valor de P
Tempo (min) Média ± DP	669,5 ± 74,42	690,6 ± 60,31	0,327 ²

Notas: min: minutos; MFC: monitor de frequência cardíaca; DP: desvio padrão; ² Teste *t de Student* para amostras independentes.

A comparação do percentual de tempo (%) com frequência cardíaca (FC) dentro de cada uma das faixas de FC, calculadas a partir da frequência cardíaca de repouso (FCR) e da frequência cardíaca máxima (FCM), também não diferiu entre os dois grupos (TAB. 18).

TABELA 18

Percentual do tempo de uso do monitor de frequência cardíaca, com frequência cardíaca dentro das faixas calculadas a partir da frequência cardíaca de repouso e da e da frequência cardíaca máxima em indivíduos com NF1 e controles

Tempo com FC dentro das faixas calculadas a partir de FCR e FCM	Controles (n = 21)	NF1 (n = 20)	Valor de P
FC < 20% da FCR (% tempo) Média ± DP	60,5 ± 19,83	57 ± 18,34	0,557 ²
FC entre 20-40% da FCR (% tempo) Média ± DP	35 ± 17,6	35,8 ± 14,8	0,868 ²
FC entre 40-60% da FCR (% de tempo) Mediana (IQR)	2,95 (5,34)	4,51 (5,74)	0,241 ¹
FC > 60% da FCR (% de tempo) Mediana (IQR)	0 (0,47)	0,34 (2,62)	0,784 ¹

Notas: % de tempo: percentual do tempo de uso do MFC; MFC: monitor de frequência cardíaca; FC: frequência cardíaca; FCR: frequência cardíaca de repouso; FCM: frequência cardíaca máxima; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; ¹ Teste Mann-Whitney; ² Teste *t de Student* para amostras independentes.

Observou-se uma tendência a maior FC mínima (bpm) ($P=0,088$) e a maior FC média (bpm) ($P=0,052$) durante o uso MFC no grupo de indivíduos com NF1. Já o valor médio da FC máxima (bpm) registrada pelo MFC não diferiu entre os indivíduos com NF1 e os controles (TAB. 19).

TABELA 19

Frequência cardíaca registrada durante o uso do monitor de frequência cardíaca em indivíduos com NF1 e controles

FC durante o uso do MFC	Controles (n = 21)	NF1 (n = 20)	Valor de P
FC mínima (bpm) Média ± DP	65,4 ± 7,1	70,2 ± 10	0,088 ²
FC máxima (bpm) Média ± DP	142,3 ± 21,37	151,6 ± 20,6	0,165 ²
FC média (bpm) Média ± DP	88,3 ± 9,2	94,3 ± 9,6	0,052 ²

Notas: FC: frequência cardíaca; MFC: monitor de frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; DP: desvio padrão; ² Teste *t de Student* para amostra independentes.

4.8. ECOCARDIOGRAFIA

A avaliação ecocardiográfica das dimensões e volumes cardíacos (padrão Modo M em tons de cinza) mostrou menor ventrículo direito (VD) na diástole (mm) ($P=0,044$), menor ventrículo esquerdo (VE) na diástole ($P=0,026$) e na sístole (mm) ($P=0,000$) e menor volume diastólico final (VDF) (mL) ($P=0,045$) e volume sistólico final (VSF) (mL) ($P=0,000$) entre os indivíduos com NF1. Não foi observada diferença entre os grupos quanto às demais medidas das dimensões cardíacas (TAB. 20).

TABELA 20

Dimensões e volumes cardíacos medidas em ecografia (Modo M em tons de cinza) em indivíduos com NF1 e controles

Medidas ecográficas em Modo M em tons de cinza	Controles (n = 21)	NF1 (n = 20)	Valor de P
Diâmetro da raiz da aorta (mm) Média ± DP	30 ± 7,8	30,5 ± 4,4	0,676 ²
Diâmetro do AE (mm) Média ± DP	31,6 ± 3,4	32,2 ± 2,7	0,549 ²
VD na diástole (mm) Média ± DP	18,1 ± 3,3	15,7 ± 4	0,044 ²
VE na diástole (mm) Média ± DP	47 ± 3	44,4 ± 3,9	0,026 ²
VE na sístole (mm) Média ± DP	29,4 ± 2,1	26,7 ± 2	0,000 ²
SIV na diástole (mm) Mediana (IQR)	8 (2)	8 (1)	0,539 ¹
PP de VE na diástole (mm) Média ± DP	7,9 ± 1,1	7,5 ± 1,3	0,327 ²
VDF de VE (mL) Média ± DP	102,4 ± 15,7	91 ± 19,6	0,045 ²
VSF de VE (mL) Média ± DP	33 ± 5,8	26,5 ± 4,9	0,000 ²
Volume sistólico (mm) Média ± DP	68,5 ± 11,6	63,3 ± 18,2	0,288 ²
Fração de ejeção de VE (%) Média ± DP	67,5 ± 3,5	70,7 ± 5,8	0,042 ²
Encurtamento sistólico de VE (%) Média ± DP	36,8 ± 2,6	39,7 ± 4,3	0,017 ²

Notas: mm: milímetros; mL: mililitros; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; SIV: septo interventricular; PP: parede posterior; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; ¹ Teste *Mann-Whitney*; ² Teste *t de Student* para amostras independentes.

A ANOVA mostrou não haver diferença significativa entre os dois grupos usando o IMC como covariável para a comparação do VD na diástole (mm) entre os dois grupos ($P=0,181$) e também na comparação do VE na diástole (mm) e VDF de VE (mL) entre os dois grupos usando o peso (kg) como covariável ($P=0,148$ e $P=0,238$, respectivamente). As medidas de VE na sístole (mm) e VSF de VE (mL) permanecem significativamente maiores nos indivíduos com NF1 controlando estas variáveis pelo peso (kg) ($P= 0,001$ e $P= 0,002$, respectivamente) (APÊNDICE E e F).

A função cardíaca radial, expressa em média e DP da fração de ejeção (FE) de VE (%) e encurtamento sistólico (ES) de VE (%), foi maior nos indivíduos com NF1 do que nos controles ($P=0,042$ e $P=0,017$, respectivamente) (TAB. 19). Esta diferença entre a FE de VE (%) e o ES de VE (%) dos dois grupos se manteve ($P= 0,025$ e $P=0,008$, respectivamente) na ANOVA com as variáveis controladas pelo peso (kg) (APÊNDICE E e F).

Os valores médios da massa ventricular esquerda (MVE) (g), do índice de massa ventricular (IMV) (g/m^2) e da espessura relativa da parede (ERP) do VE (mm) não diferiram entre o grupo de indivíduos com NF1 e o grupo controle (TAB. 21).

TABELA 21

Massa ventricular esquerda, índice de massa ventricular e espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo, medidos em ecocardiografia, em indivíduos com NF1 e controles.

Massa miocárdica	Controles (n = 21)	NF1 (n = 20)	Valor de P
MVE (g) Mediana (IQR)	143 (55)	124,5 (71)	0,389 ¹
IMV (g/m²) Média ± DP	75,5 ± 13,2	74,1 ± 18,7	0,793 ²
ERP de VE (mm) Média ± DP	0,34 ± 0,05	0,34 ± 0,05	0,889 ²

Notas: MVE: massa ventricular esquerda; IMV: índice de massa ventricular; ERP: espessura relativa da parede; VE: ventrículo esquerdo; g/m²: gramas por metro quadrado; mm: milímetros; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; ¹ Teste *Mann-Whitney*, ² Teste *t de Student* para amostra independentes.

A medida da deformação miocárdica (*strain*) pela técnica de *speckel tracking* mostrou não haver diferença na função miocárdica longitudinal (apical, 4 câmaras, 2 câmaras e global) entre os indivíduos com NF1 e seus controles (TAB. 22).

TABELA 22

Deformação miocárdica (*strain*) longitudinal em indivíduos com NF1 e controles

Deformação miocárdica longitudinal	Controles (n = 21)	NF1 (n = 20)	Valor de P
Strain apical do eixo longo Mediana (IQR)	-19,5 (2,3)	-20,6 (2,3)	0,084 ¹
Strain apical 4 câmaras Média ± DP	-18,6 ± 1,6	-18,7 ± 3,2	0,853 ²
Strain apical 2 câmaras Mediana (IQR)	-21 (2,9)	-20,8 (5,7)	0,822 ¹
Strain global longitudinal Média ± DP	-19,8 ± 1,4	-20,3 ± 2,05	0,427 ²

Notas: IQR: intervalo interquartil; DP: desvio padrão; ¹ Teste *Mann-Whitney*, ² Teste *t de Student* para amostra independentes.

4.9. VITAMINA D, CALCIO, PARATORMÔNIO E FÓSFORO

Os níveis médios de 25(OH)D (ng.mL^{-1}) dos pacientes com NF1 ($n=20$) não foram diferentes do grupo de voluntários não acometidos pela doença ($n=17$) (TAB. 23). O resultado médio do nível plasmático de 25(OH)D para o conjunto de pacientes com NF1 foi de 22,6 (6) (ng.mL^{-1}), situado na faixa da hipovitaminose D, aproximando-se do limite da insuficiência de Vitamina D, segundo os critérios de Pedrosa e Castro ⁹⁰.

TABELA 23

Níveis séricos de 25(OH)D, Ca total, Ca^{++} , PTH e fósforo em indivíduos com NF1 e controles

Níveis séricos	Controles (n)	NF1 (n)	Valor de P
25(OH)D (ng.mL^{-1}) Mediana (IQR)	n = 17 22,6 (6)	n = 20 23,8 (11,5)	0,927 ¹
Ca total (mg.dL^{-1}) Mediana (IQR)	n = 22 10,2 (0,6)	n = 21 10,3 (0,8)	0,669 ¹
Ca ⁺⁺ (mg.dL^{-1}) Mediana (IQR)	n = 22 5,1 (0,2)	n = 21 5 (0,3)	0,416 ¹
PTH (pg.mL^{-1}) Média \pm DP	n = 21 46,8 \pm 15	n = 22 49,4 \pm 15,8	0,621 ²
Fósforo (mg.dL^{-1}) Média \pm DP	n = 22 3,8 \pm 0,5	n = 19 3,5 \pm 0,6	0,126 ²

Notas: 25(OH)D: 25 hidroxivitamina D; Ca: cálcio; Ca^{++} : cálcio iônico; PTH: paratormônio; ng: nanogramas; dL: decilitros; mg: miligramas; pg: picogramas; IQR: intervalo interquartil; DP: desvio padrão; ¹ Teste *Mann Whitney*, ² Teste *t de Student* para amostras independentes.

Quando os pacientes com NF1 foram classificados individualmente, observou-se que a grande maioria encontrava-se no nível da hipovitaminose D (55%) e boa parte deles já apresentava insuficiência (40%) ou mesmo deficiência (5%) de Vit D (TAB. 24).

TABELA 24

Distribuição dos resultados dos níveis plasmáticos de 25 hidroxivitamina D obtidos em 20 indivíduos com NF1 (número absoluto e percentual) de acordo com os critérios de Pedrosa e Castro⁹⁰

Classificação	Níveis séricos de 25(OH)D		
	ng.mL ⁻¹	Pacientes	%
Desejáveis	≥40	0	0
Hipovitaminose D	<40	11	55
Insuficiência de Vit D	≤20	8	40
Deficiência de Vit D	≤10	1	5

Notas: 25(OH)D: 25 hidroxivitamina D; ng/mL: nanogramas por mililitro; Vit: vitamina.

O resultado médio do nível plasmático de Ca total, Ca⁺⁺, PTH e fósforo não diferiram entre os indivíduos com NF1 e os voluntários não acometidos pela doença (TAB. 23) e estes valores se encontravam na faixa de normalidade (valor de referência do laboratório *Geraldo Lustosa*) em ambos os grupos (QUADRO 7).

Quando analisados individualmente, entre os indivíduos com NF1 um paciente apresentou valor discretamente acima dos limites normais para: Ca⁺⁺ (5,5 mg.dL⁻¹) e 2 pacientes para PTH (74,5 e 77,7 pg.mL⁻¹); entre os controles 1 voluntário apresentou valor discretamente acima dos limites normais para PTH (75 pg.mL⁻¹).

4.10. ANÁLISE DE CORRELAÇÃO

4.10.1. Correlações entre o metabolismo da Vitamina D e fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde

Apesar de não termos encontrado diferença significativa entre os níveis de Vitamina D em pacientes com NF1 e seus controles, avaliamos as correlações estatísticas entre os níveis médios de 25(OH)D, Ca total, Ca⁺⁺, PTH e fósforo e as variáveis que podem contribuir na determinação da aptidão física relacionada à saúde. Não foram observadas correlações positivas ou negativas fortes (TAB. 25). Observamos correlação positiva entre as seguintes variáveis:

- Distância caminhada: com o nível sérico médio de 25(OH)D ($r_s=0,393$; $P=0,016$) e com o nível sérico médio de Ca total ($r_s= 0,430$; $P=0,008$);
- Do *strain* global longitudinal: com o nível sérico médio de PTH ($r_p= 0,541$; $P=0,002$).

Foi observada correlação estatística negativa:

- $F_{\text{área}}$: com o nível sérico médio de PTH ($r_p= - 0,455$; $P=0,006$).

TABELA 25

Correlação estatística entre 25 hidroxivitamina D, cálcio total, cálcio iônico, paratormônio e fósforo e fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde em indivíduos com NF1 e controles

Fatores determinantes da aptidão física	Metabolismo da Vitamina D				
	25(OH)D (ng.mL ⁻¹)	Ca total (mg.dL ⁻¹)	Ca ⁺⁺ (mg.dL ⁻¹)	PTH (pg.mL ⁻¹)	Fósforo (mg.dL ⁻¹)
F_{área} (N/cm²)	r = 0,138	r = 0,181	r = 0,001	r = - 0,455*	r = - 0,203
Distancia caminhada (m)	r = 0,393*	r = 0,430*	r = 0,126	r = - 0,152	r = 0,238
Pi_{max} (cmH²O)	r = - 0,13	r = 0,136	r = - 0,208	r = - 0,024	r = 0,024
Pe_{max} (cmH²O)	r = 0,054	r = 0,135	r = - 0,091	r = - 0,090	r = - 0,013
FE de VE (%)	r = - 0,005	r = - 0,229	r = - 0,640	r = 0,155	r = - 0,176
ES de VE (%)	r = - 0,022	r = - 0,136	r = - 0,110	r = 0,223	r = - 0,216
Strain global longitudinal	r = 0,042	r = 0,237	r = 0,026	r = 0,541*	r = - 0,156
MVE (g)	r = 0,167	r = 0,329	r = - 0,143	r = 0,185	r = - 0,271

Notas: 25(OH)D: 25 hidroxivitamina D; Ca; cálcio; Ca⁺⁺: cálcio iônico; PTH: paratormônio; ng: nanogramas; mL: mililitros; mg: miligramas; dL: decilitros; pg: pictogramas; N: newtons; cm²: centímetros quadrados; cmH²O: centímetros de água; F_{área}: força máxima de prensão manual por unidade de área; Pi_{max}: pressão inspiratória máxima; Pe_{max}: pressão expiratória máxima; FE: fração de ejeção; VE: ventrículo esquerdo; ES: encurtamento sistólico; MVE: massa ventricular esquerda; r: coeficiente de correlação de Spearman e Pearson; (*) **P < 0,05**.

4.10.2. Correlações entre as medidas antropométricas e de composição corporal e fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde

A tabela 26 resume a avaliação de possíveis correlações estatísticas entre as medidas antropométricas, de composição corporal e os fatores que podem contribuir na determinação da aptidão física. Não foram observadas correlações positivas ou negativas fortes. A análise mostrou correlação negativa, estatisticamente significativa, entre:

- $F_{\text{área}}$ e IMC ($r_s = -0,350$; $P=0,020$);

Foi observada correlação positiva, estatisticamente significativa, entre:

- Distância caminhada e estatura ($r_p=0,362$; $P=0,013$);
- Pi_{max} com: IMC ($r_s = 0,355$; $P=0,019$), peso ($r_s=0,471$; $P=0,001$), estatura ($r_p=0,367$; $P=0,013$), SC ($r_s=0,478$; $P=0,001$), massa magra ($r_s=0,510$; $P=0,000$);
- Pe_{max} com: peso ($r_s=0,458$; $P=0,002$), estatura ($r_p=0,455$; $P=0,003$), SC ($r_s=0,509$; $P=0,000$), massa magra ($r_s=0,513$; $P=0,000$);
- MVE e peso ($r_s=0,620$; $P=0,000$), estatura ($r_s=0,460$; $P=0,003$), SC ($r_s=0,620$; $P=0,000$), massa magra ($r_s=0,666$; $P=0,000$);
- Strain global longitudinal com: IMC ($r_s=0,443$; $P=0,007$), peso ($r_s=0,444$; $P=0,007$), SC ($r_s=0,410$; $P=0,015$);

Não foi observada correlação estatística entre o valor médio de perímetro cefálico e algumas variáveis possivelmente determinantes da aptidão física, de interesse (TAB. 27).

TABELA 26

Correlação estatística entre fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde e as medidas antropométricas e de composição corporal em indivíduos com NF1 e controles

Fatores determinantes da aptidão física	Antropometria e Composição corporal				
	IMC	Peso (kg)	Estatura (m)	Superfície corporal (m ²)	Massa Magra (kg)
F_{área} (N/cm²)	r = - 0,350*	r = - 0,268	r = 0,048	r = - 0,171	r = - 0,123
Distancia caminhada (m)	r = - 0,081	r = 0,101	r = 0,362*	r = 0,237	r = 0,256
Pi_{max} (cmH²O)	r = 0,355*	r = 0,471*	r = 0,376*	r = 0,487*	r = 0,510*
Pe_{max} (cmH²O)	r = 0,288	r = 0,458*	r = 0,445*	r = 0,509*	r = 0,513*
FE de VE (%)	r = 0,008	r = 0,075	r = 0,120	r = 0,100	r = 0,119
ES de VE (%)	r = 0,108	r = 0,072	r = -0,023	r = 0,039	r = 0,094
MVE (g)	r = 0,284	r = 0,620*	r = 0,460*	r = 0,620*	r = 0,666*
Strain global longitudinal	r = 0,443*	r = 0,444*	r = 0,250	r = 0,401*	r = 0,317

Notas: Kg: quilogramas; m: metros; N: newtons; cm²: centímetros quadrados; m²: metros quadrados; cmH²O: centímetros de água; F_{área}: força máxima de prensão manual por unidade de área; Pi_{max}: pressão inspiratória máxima; Pe_{max}: pressão expiratória máxima; FE: fração de ejeção; VE: ventrículo esquerdo; ES: encurtamento sistólico; MVE: massa ventricular esquerda; r: coeficiente de correlação de Spearman e Pearson; (*) P < 0,05.

TABELA 27

Correlação estatística entre fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde e perímetro cefálico em indivíduos com NF1 e controles

Antropometria	Fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde			
	Fárea (N/cm ²)	Distância caminhada (m)	Pimax (cmH ² O)	Pemax (cmH ² O)
Perímetro cefálico (cm)	r = - 0,203	r = 0,172	r = 0,173	r = 0,028

Notas: cm: centímetros; m: metros; N: newtons; cmH²O: centímetros de água; F_{área}: força máxima de prensão manual por unidade de área; Pi_{max}: pressão inspiratória máxima; Pe_{max}: pressão expiratória máxima; cm²: centímetros quadrados; r: coeficiente de correlação de Pearson.

4.10.3. Correlações entre distância caminhada em TC6M, F_{\max} e demais fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde

A avaliação de correlações estatísticas entre os diferentes fatores possivelmente determinantes da aptidão física medidos neste estudo não mostrou correlações fortes positivas ou negativas. Foi observada correlação estatística positiva e estatisticamente significativa entre (TAB 28):

- Distância caminhada e $F_{\text{área}}$ ($r_p=0,350$; $P=0,020$);
- Distância caminhada e Pe_{\max} ($r_p=0,372$; $P=0,014$);
- $F_{\text{área}}$ e Pi_{\max} ($r_p=0,306$; $P=0,046$), Pe_{\max} ($r_p=0,309$; $P=0,044$).

TABELA 28

Correlação estatística entre distância caminhada em teste de caminhada de 6 minutos, força máxima de prensão manual e demais fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde em indivíduos com NF1 e controles

	Fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde						
	$F_{\text{área}}$ (N/cm^2)	Pi_{\max} (cmH^2O)	Pe_{\max} (cmH^2O)	FE de VE (%)	ES de VE (%)	Strain global	MVE (g)
Distancia caminhada (m)	$r = 0,350$	$r = 0,275$	$r = 0,372^*$	$r = -0,084$	$r = -0,116$	$r = 0,104$	$r = 0,112$
F_{\max} (N/cm^2)	$r = 1$	$r = 0,306^*$	$r = 0,309^*$	$r = -0,136$	$r = -0,089$	$r = -0,188$	$r = -0,061$

Notas: m: metros; N: newtons; cmH^2O : centímetros de água; F_{\max} : força máxima de prensão manual por unidade de área; Pi_{\max} : pressão inspiratória máxima; Pe_{\max} : pressão expiratória máxima; cm^2 : centímetros quadrados; g: gramas; r: coeficiente de correlação de Spearman e Pearson.

Foi observada correlação positiva e estatisticamente significativa entre:

- Distância caminhada e anos completos de estudo ($r_p=0,314$; $P=0,038$)

Foi observada correlação negativa e estatisticamente significativa entre:

- Distância caminhada e idade ($r_s = -0,453$; $P=0,002$)

4.11. ANÁLISE MULTIVARIADA

O modelo multivariado final é apresentado na tabela 29, sendo que as variáveis presentes neste modelo foram idade e Pe_{max} . Os passos de implementação da estratégia de seleção das variáveis podem ser vistos no Apêndice G. Dentre as variáveis de cada grupo de variáveis (antropometria, testes de função respiratória, F_{max} , variáveis ecocardiográficas, variáveis sócio-demográficas, níveis de atividade física) selecionadas para o modelo final, idade e Pe_{max} foram aquelas que mais interferiram na distância caminhada (variável representativa da capacidade aeróbica) no grupo de indivíduos com NF1.

TABELA 29

Modelo final de regressão linear multivariado hierárquico para a distância caminhada no grupo de indivíduos com NF1

Modelo final	Coefficiente	Erro-padrão	IC 95%	Valor de P
Idade	- 3,03	0,95	- 5,02; -1,04	0,005
Pe_{max}	0,78	0,36	0,02; 1,54	0,046

DISCUSSÃO

Quem nunca se contradiz deve estar mentindo.

Mario Quintana

5. DISCUSSÃO

O principal resultado deste trabalho mostrou que os indivíduos com NF1 apresentaram menor aptidão física (menor distância caminhada em TC6M, menor F_{max} , menor Pi_{max} , menor Pe_{max}) do que os voluntários não acometidos pela doença;

5.1. Considerações gerais

A aptidão física é o conjunto de atributos que conferem maior ou menor habilidade para a execução de atividade física ¹¹² e seu reflexo nas condições de saúde depende, inicialmente, da maneira como um genótipo se expressa em fenótipos específicos, sob a influência do ambiente físico e social¹¹⁶.

Na avaliação da gravidade com a escala de *Riccardi*, realizada em estudo anterior conduzido no CRNF ¹, 43% dos pacientes foram classificados como de gravidade moderada e 8,1% foram classificados como graves. O presente estudo selecionou voluntários com a doença NF1, mas sem acometimentos graves que pudessem limitar a realização dos testes propostos (critérios de exclusão). Os dois voluntários com NF1 e história progressiva de estenose de aqueduto cerebral e AVC isquêmico não apresentavam sequelas motoras dos referidos eventos.

A avaliação sócio demográfica mostrou menor escolaridade entre os voluntários com a doença e uma maior proporção de estudantes entre os indivíduos do grupo controle, embora não tenha havido diferença significativa de idade entre os grupos. Podemos supor que esta diferença quanto à escolaridade seja reflexo da dificuldade de aprendizagem e dos déficits cognitivos já descritos na NF1⁶⁹. No entanto, uma melhor caracterização social da amostra (estado civil, número de filhos, parentes

com NF1, renda familiar) seria necessária para inferências mais específicas relacionadas ao desempenho acadêmico dos indivíduos avaliados.

A aptidão física relacionada à saúde é determinada pela capacidade aeróbica, composição corporal e constituição musculoesquelética (flexibilidade, força e resistência muscular)¹¹⁴. A observação clínica no atendimento de indivíduos com NF1 (CRNF) sugeriu menor interesse e, possivelmente, menor habilidade para a atividade física nestes pacientes.

Diferentes estudos conduzidos previamente mostraram características fenotípicas da NF1 (hipotonia muscular¹, redução da força e da densidade mineral óssea^{77,85}, redução da F_{max} ², menor habilidade motora⁸⁰ e redução do VO_{2max} ³) que poderiam resultar em menor aptidão física relacionada à saúde e em menor tolerância e habilidade para as atividades diárias entre os indivíduos com a doença.

O presente estudo avaliou num mesmo grupo de adultos com NF1, alguns fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde, demonstrando comprometimento de alguns destes atributos no grupo de indivíduos com a doença, quando comparado a voluntários não acometidos e com as mesmas características físicas.

5.2. Distância caminhada em TC6M

A capacidade aeróbica, expressa como VO_{2max} , é a medida laboratorial mais útil na avaliação da aptidão física¹¹⁸. Estudo anterior realizado no CRNF mostrou redução da capacidade aeróbica (VO_{2max}), em teste de esforço máximo (teste ergométrico),

em indivíduos com NF1 comparados a voluntários não acometidos pela doença². No atual estudo, optamos pela realização do TC6M (teste de esforço submáximo) por se tratar de instrumento válido, acessível, confiável, com boa correlação com o teste de esforço máximo e, portanto um bom auxiliar na avaliação e acompanhamento da capacidade funcional¹²⁷.

A distância caminhada foi menor no grupo NF1, com a tendência ($P=0,051$) de acometimento mais exuberante entre os homens com a doença. Ao contrário do ocorrido no teste ergométrico, quando observamos maior FC de repouso, menor pressão arterial sistólica (máxima e média) e menor duplo produto nos indivíduos com NF1, não observamos diferença significativa na comparação dos índices cardiovasculares funcionais dos dois grupos (FC, PS, PD e PA média) medidos antes (repouso) e após o TC6M. Tal fato pode ser atribuído ao menor nível de esforço exigido pelo TC6M, tornando os índices medidos ao final do teste de caminhada não representativos de esforço máximo, devendo, portanto, ser relativizados na comparação com os índices obtidos no teste ergométrico.

O VO_{2max} reflete a capacidade máxima de uma pessoa de sintetizar ATP através de vias metabólicas aeróbicas diante de progressivo gasto energético gerado pelo exercício e varia de acordo com a idade, sexo, níveis habituais de atividade física e condição de saúde¹¹⁷. Observamos correlação negativa significativa entre a idade e a distância caminhada em TC6M.

Um estudo realizado em modelo animal, com *Drosophila melanogaster* com gene NF1 inativado, demonstrou diminuição do tempo de vida, aumento da

vulnerabilidade ao calor e ao estresse oxidativo e diminuição da respiração mitocondrial associada à deficiência de neurofibromina¹⁴¹. Um estudo *in vitro* demonstrou semelhança na localização intracelular da neurofibromina e das mitocôndrias, em linhagens de células humanas e animais¹⁴², sugerindo que a deficiência de neurofibromina possa interferir na síntese de ATP.

A capacidade aeróbica (aqui expressa em distância caminhada) depende da capacidade de troca gasosa pulmonar, das dimensões e do desempenho cardiovasculares (massa cardíaca e volume de sangue; débito cardíaco máximo e pressão arterial, respectivamente), bem como da massa e da capacidade metabólica da musculatura esquelética¹¹⁸.

A redução da capacidade aeróbica (VO_{2max}) em indivíduos com NF1, observada em estudo piloto no CRNF², e confirmada pela medida da distância caminhada em TC6M, é coerente com a F_{max} reduzida e com a diminuição do compartimento muscular e da força óssea, previamente descritas na NF1^{2,77}. O presente estudo avaliou a força máxima de preensão manual por unidade de área ($F_{\text{área}}$) e também a força da musculatura respiratória através das medidas de $P_{i_{max}}$ e $P_{e_{max}}$. A capacidade de troca gasosa pulmonar foi avaliada através da espirometria.

Por outro lado, a redução do VO_{2max} e da distância caminhada em TC6M poderia resultar de níveis mais baixos de atividades físicas habituais entre os indivíduos com NF1. É possível que pouca motivação para a prática de exercícios e/ou o desejo de esconder as lesões cutâneas típicas da NF1, tais como manchas café com leite e neurofibromas, resultem em um estilo de vida mais sedentário entre os indivíduos

com a doença. Neste estudo buscamos quantificar e comparar o nível de atividade física dos dois grupos de voluntários, através da aplicação do *IPAQ* e da avaliação da variação da FC durante o uso de um MFC.

Outra hipótese explorada neste estudo foi a de que o comprometimento das dimensões e do desempenho cardíaco pudesse explicar a menor capacidade aeróbica entre os indivíduos com NF1, com possível resposta cardiovascular inadequada ao exercício, relacionada a alguma característica cardiovascular própria da NF1, como menor massa miocárdica e/ou disfunção da contratilidade cardíaca¹⁴³.

Finalmente, diante dos relatos prévios de hipovitaminose D entre os indivíduos com NF1^{82,84} e a potencial correlação da Vitamina D com a força e contratilidade muscular, bem como com o metabolismo ósseo e a capacidade aeróbica⁹¹⁻⁹⁴, construímos a hipóteses de que as características musculoesqueléticas e o pior desempenho em teste de esforço máximo e submáximo entre os indivíduos com a doença poderiam estar ligados ao metabolismo da Vitamina D. O metabolismo da Vitamina D foi avaliado e buscamos possível correlação com os diferentes fatores determinantes da aptidão física, previamente mencionados.

5.3. Força máxima de preensão manual

A hipotonia muscular foi observada clinicamente em 36,3% dos voluntários com NF1 avaliados neste estudo, frequência ligeiramente superior àquela descrita em avaliação clínica realizada em estudo anterior no CRNF (32%)¹.

A menor $F_{\text{área}}$ entre os indivíduos com a doença, comparados a voluntários não acometidos, pareados por sexo e idade, repetiu o resultado de estudo anterior realizado no CRNF ². Cabe ressaltar que o presente estudo revelou tendência a maior acometimento de homens com NF1 quanto à $F_{\text{área}}$ ($P=0,075$), porém de maneira menos exuberante que o observado no referido estudo que o antecedeu ($P=0,002$). Como a avaliação da F_{max} foi realizada de maneira padronizada, pelo mesmo avaliador e utilizando o mesmo dinamômetro para todas as medidas, é possível que critérios de exclusão mais rigorosos utilizados no atual estudo tenham selecionado voluntários com características físicas que tenham refletido em menor diferença observada na comparação da F_{max} entre os homens dos dois grupos, nos dois estudos.

Até o momento, as características clínicas, consequências e complicações da NF1 vêm sendo tratadas como igualmente prevalentes em ambos os sexos. No entanto, a epidemiologia do glioma óptico, que constitui o mais frequente tumor de SNC observado na NF1, parece mostrar uma proteção relativa do sexo feminino, com maior acometimento dos homens ¹⁴⁴. Uma hipótese hormonal e/ou genética para os referidos achados (F_{max} , distância caminhada em TC6M e glioma óptico) em homens com NF1 precisa ser considerada e estudada.

As medidas de $F_{\text{área}}$ diminuída em indivíduos avaliados no CRNF estão de acordo com os demais estudos que descreveram diminuição do compartimento muscular ⁷⁷ e diminuição da força de membros inferiores (MMII), medida com dinamômetro manual e através da plataforma de força ^{79,80}. Esta sucessão de estudos clínicos amplia as informações e consolida o fenótipo muscular da NF1, porém, até o

momento, sem definições quanto à causa destes achados. A etiologia da redução da força muscular nos indivíduos com NF1 ainda não foi esclarecida e é provável que seja multifatorial, quer seja devido à deficiência de neurofibromina diretamente no músculo esquelético (displasia muscular) ou, indiretamente, através das diversas alterações neurológicas (displasia do SNC) potencialmente correlacionadas ao fenótipo muscular.

Stevenson & Yang chamaram a atenção para a sobreposição de características fenotípicas musculoesqueléticas entre as diferentes síndromes reunidas por envolvimento comum da via *Ras-MAPK*⁷². Partindo da abordagem sugerida pelo *Dr. Riccardi*, que considera a NF1 uma doença que resulta em displasia e não somente em maior tendência para formação de tumores⁶, a primeira hipótese a ser considerada na fisiopatologia da diminuição da F_{max} e da capacidade aeróbica é de que a displasia do SNC (relacionada à deficiência de neurofibromina e à desregulação da via *Ras*) resulte em comprometimento da coordenação motora^{80,125}, da função executiva¹⁴⁵ e da visão espacial¹⁴⁶, previamente descritas nos indivíduos com a doença. As alterações musculares e esqueléticas encontradas na NF1 poderiam ser secundárias a esta displasia do SNC, o que resultaria em menor força muscular, que, por sua vez, levaria à osteopenia e a menor capacidade aeróbica.

Excluídas as complicações causadas por neurofibromas, é pequena a prevalência de envolvimento do sistema nervoso periférico (1,3% em 600 pacientes avaliados por *Ferner e colaboradores*), descrito mais frequentemente como uma polineuropatia sensorial simétrica^{147,148}. *Yerdelen e colaboradores* realizaram eletroneuromiografia em 33 indivíduos com NF1 e registraram dois casos de polineuropatia (6,1%)¹⁴⁹.

Um estudo *in vitro* identificou duas isoformas diferentes de neurofibromina especificamente expressas no músculo esquelético²². A inativação do gene NF1, em modelo animal, na fase embriológica de formação dos membros, resultou em animais com distrofia muscular, diminuição de força muscular e prejuízo da diferenciação do músculo esquelético¹⁵⁰. Estas informações levam à hipótese de uma deficiência específica de neurofibromina no músculo esquelético resultando em displasia muscular e diminuição da força muscular e da capacidade aeróbica (hipótese de origem periférica da diminuição da F_{max}).

Entre os possíveis desdobramentos e consequências da diminuição da força muscular na NF1, devemos indagar se esta alteração, isoladamente ou associada às alterações da visão espacial já descritas em indivíduos com a doença¹⁴⁶, resultaria em maior incidência de quedas. Tal característica poderia ser um fator de redução na expectativa de vida, como ocorre em outros grupos populacionais, especialmente os idosos⁹⁵.

Sejam de origem central e/ou periférico os possíveis mecanismos responsáveis por esta redução da força muscular e da capacidade aeróbica precisam, ainda, ser esclarecidos. A avaliação de uma intervenção terapêutica voltada para o fortalecimento muscular e melhoria da capacidade aeróbica, nestes pacientes com NF1 seria desejável.

5.4. Testes respiratórios

A capacidade aeróbica (neste estudo expressa em distância caminhada no TC6M) depende, entre outros fatores, da capacidade do sistema respiratório de realizar as

trocas gasosas. Diante da redução do VO_{2max} e da F_{max} , e das alterações da voz e fala³⁸, com relatos de hipernasalidade¹⁵¹ possivelmente correlacionada à insuficiência velofaríngea¹⁵², entre indivíduos com NF1, optamos por avaliar a competência do sistema respiratório através da espirometria (mensuração do volume de ar inspirado, expirado e dos fluxos respiratórios) e da medida da força dos músculos respiratórios.

A medida dos volumes e dos fluxos respiratórios mostrou não haver diferença significativa na função pulmonar entre os dois grupos de voluntários. Além disso, não houve diferença significativa entre as medidas realizadas e os resultados aguardados para esta faixa etária, novamente em ambos os grupos. A aplicação do broncodilatador não modificou os resultados iniciais sem a medicação. Nossos resultados afastam a possibilidade de doença pulmonar no grupo avaliado, embora *Zamora e colaboradores* tenham relatado 64 casos de doença pulmonar difusa (independente da existência de neurofibromas) em indivíduos com NF1 (80% deles com dispneia), sendo 11% destes assintomáticos¹⁵³. Não foram observadas alterações indicativas de doença neuromuscular como CVF reduzida associada a valores normais das razões VEF1/CVF e FEF25-75/CVF¹³².

A força dos músculos respiratórios pode ser medida através da $P_{i_{max}}$ e $P_{e_{max}}$ ¹⁵⁴ e, ao contrário da espirometria, a medida da força da musculatura respiratória mostrou-se reduzidas nos indivíduos com NF1 (homens e mulheres), quando comparados aos controles. Ambas as medidas ($P_{i_{max}}$ e $P_{e_{max}}$) ficaram significativamente abaixo do valor esperado para a faixa etária¹⁵⁰. Observamos correlação estatística positiva e significativa da $F_{\text{área}}$ com $P_{i_{max}}$ e $P_{e_{max}}$ e da distância caminhada com a $P_{e_{max}}$. É

possível que os mesmos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na redução da F_{\max} (central e/ou periférico) causem também a diminuição da força dos músculos respiratórios. O acometimento da força da musculatura esquelética (neste estudo expressa em $F_{\text{área}}$ e a Pe_{\max}) parece estar de alguma forma ligado à menor tolerância para a atividade física.

Cabe ressaltar que, durante a realização da medida de Pi_{\max} e Pe_{\max} , um dos voluntários com NF1 não conseguiu compreender e/ou executar a manobra solicitada e que a motivação e o empenho para a realização do esforço respiratório máximo não foram mensuráveis. Assim como nas medidas da F_{\max} e da distância caminhada, devemos considerar a displasia de SNC e uma possível displasia muscular como causas para a redução da força dos músculos respiratórios.

Estudo realizado em indivíduos com fibrose cística demonstrou que a prática de exercícios aeróbicos proporciona melhora da força dos músculos respiratórios, expressa em Pi_{\max} e Pe_{\max} ¹⁵⁵. *Dunham & Harms* demonstraram que o treinamento de resistência aumenta, simultaneamente, o $VO_{2\max}$ e a Pi_{\max} de indivíduos saudáveis, fisicamente ativos e não treinados¹⁵⁶. Menor nível de atividade física habitual também poderia explicar a redução da força dos músculos respiratórios na NF1. Independente da existência de um mecanismo fisiopatológico comum entre os achados relativos à força muscular e capacidade aeróbica, descritas até aqui, em conjunto elas representam um comprometimento da aptidão física para a saúde e, conseqüentemente, do desempenho na realização das atividades diárias entre os indivíduos com NF1.

5.5. Níveis habituais de atividade física

No estudo piloto, no qual observamos redução do VO_{2max} entre os voluntários com NF1, uma das dificuldades encontradas foi a impossibilidade de comparar o nível de atividade física entre o grupo acometido pela doença e o grupo de voluntários saudáveis, cujos exames foram obtidos na base de dados do serviço de ergometria do HC UFMG. Na ocasião utilizamos o *IPAQ*, na sua versão curta, entre os voluntários com NF1².

Na pesquisa para esta Tese, aplicamos o *IPAQ* em ambos os grupos de voluntários e o relato de atividades realizadas na semana que antecedeu sua aplicação revelou não haver diferença entre o tempo dedicado à atividade física neste período. O tempo médio despendido com atividades em cada nível de intensidade (leve, moderado ou intenso) e/ou a somatória de tempo gasto com atividades de qualquer nível de intensidade não diferiu entre os dois grupos.

Recente estudo brasileiro mostrou associação entre o nível de atividade física determinado pelo *IPAQ* versão curta e a aptidão física para a saúde entre homens saudáveis¹⁵⁷. Este questionário, apesar de validado em português e amplamente utilizado, tem melhor aplicação em estudos populacionais e apresenta limitações quando utilizado em amostras reduzidas. Embora o *IPAQ* tenha sido útil para o pareamento dos dois grupos por nível de atividade, sua utilidade é limitada para classificar estes indivíduos como mais ou menos ativos fisicamente diante do reduzido tamanho da amostra¹⁵⁸.

Métodos mais diretos para a medida dos níveis de atividade física (como os pedômetros, acelerômetros e monitores de frequência cardíaca) são mais indicados e desejáveis para a avaliação de grupos menores. Sendo assim, optamos por utilizar o monitor de frequência cardíaca (MFC) e registrar a variação da FC entre os voluntários, ao longo de aproximadamente 11 horas, visando classificar a FC registrada a cada minuto dentro de faixas calculadas a partir da FCR e da FCM para definir as atividades leves, moderadas e intensas ^{134,135}. Novamente não observamos diferença no percentual de tempo com frequência cardíaca dentro de cada um dos níveis de intensidade entre os dois grupos.

Cada um dos voluntários permaneceu com o MFC por tempo não inferior a 10 horas, em um dia de semana (aleatoriamente as terças, quartas ou sextas-feiras). O limitado número de MFC e a dificuldade de manejo dos dispositivos pelos voluntários impediu a utilização dos mesmos em dias sucessivos, mas novamente o método escolhido foi útil para parearmos os dois grupos por nível de atividade física e limitado para a classificação dos voluntários como mais ou menos ativos fisicamente.

A medida dos níveis de atividade física é um desafio, apesar dos diversos instrumentos disponíveis e em desenvolvimento que se propõem a cumprir esta tarefa. Nesta pesquisa, a coerência entre os resultados obtidos através do *IPAQ* e dos MFC nos permitiu maior segurança para interpretar os resultados referentes à comparação da capacidade aeróbica, da força muscular e da composição corporal entre os indivíduos com NF1 e controles sem, no entanto, permitir conclusões a respeito de um possível comportamento sedentário entre os indivíduos com a doença, como mencionado anteriormente ¹³⁴.

5.6. Antropometria e composição corporal

A antropometria mostrou que os indivíduos com NF1 apresentam menor IMC que os voluntários não acometidos pela doença e esta diferença deve-se ao menor peso corporal entre os homens com NF1, quando comparados aos homens do grupo controle. Não foi observada diferença significativa de estatura entre os dois grupos. As medidas de PC foram significativamente maiores no grupo com NF1 e este achado deveu-se às maiores medidas entre as mulheres com a doença. Estudo anterior, realizado no CRNF ¹, mostrou baixa estatura (60%) e macrocrania (54%) entre os indivíduos com NF1 com menor estatura e maior PC entre os homens com a doença, fato que não se repetiu neste estudo. Como aguardado, observamos correlação positiva significativa das medidas antropométricas e da massa magra com a MVE e com a deformação cardíaca longitudinal (*strain* global longitudinal). Correlação positiva significativa também foi observada das medidas antropométricas e da massa magra com $P_{i_{max}}$ e $P_{e_{max}}$.

Os indivíduos com NF1 apresentaram menor G% que seus controles e a massa magra (kg) foi semelhante entre os dois grupos. Mulheres e homens com a doença mostraram menor G% ($P=0,027$ e $P=0,056$, respectivamente) que seus controles. As causas para um menor IMC e menor G% entre os indivíduos com NF1 poderiam estar relacionadas a um maior nível de atividade física entre os indivíduos com a doença¹⁵⁹, o que não está de acordo com as medidas obtidas pelo IPAQ e pelo MFC, neste grupo. Uma dieta hipocalórica e um perfil metabólico mais elevado entre os indivíduos com NF1 também explicariam as diferenças na composição corporal dos dois grupos.

De qualquer maneira, estudos adicionais, com maior número de voluntários e obtenção de perfil dietético e metabólico, além de medidas do metabolismo basal entre indivíduos com NF1 podem ajudar a esclarecer as diferenças de composição corporal observadas aqui e sua potencial correlação com outros acometimentos prevalentes na NF1.

5.7. Dimensões cardíacas e função miocárdica

Os índices cardiovasculares observados durante a realização do teste de esforço máximo ² fizeram-nos cogitar a possibilidade de que alterações da função e/ou da massa miocárdica pudessem contribuir para o menor VO_{2max} observado na NF1.

Um modelo animal, criado para avaliar os efeitos da inativação do gene NF1 no miocárdio de animais adultos, demonstrou: hipertrofia cardíaca, miocardiopatia progressiva e fibrose (achados ecocardiográficos e histológicos), relacionados à hiperativação da via *Ras*¹⁴³. Parece haver necessidade da dupla insuficiência de alelos do gene NF1 para que tais alterações sejam observadas.

A prevalência de malformações cardíacas congênitas na NF1 é de aproximadamente 2% (baseada em história clínica) e 27% (baseada em estudos ecocardiográficos) ^{106,107}. A avaliação ecocardiográfica do presente estudo mostrou que a massa miocárdica (MVE), o índice de massa ventricular (MVE/SC) e a espessura relativa da parede de VE não diferiram entre os indivíduos com NF1 e seus controles. A análise das dimensões e dos volumes cardíacos relativizados pelo

peso e pelo IMC mostrou valores médios semelhantes entre os indivíduos com NF1 e seus controles.

Estes achados diferem de estudo que comparou (através de ecocardiografia) indivíduos com a doença, com e sem as grandes deleções do gene NF1. Os resultados apresentados sugeriram maior probabilidade de hipertrofia excêntrica da parede de VE em indivíduos com NF1 e sem as grandes deleções¹⁶⁰. Os critérios de exclusão utilizados no presente estudo, selecionando indivíduos menos acometidos pela NF1, podem ter contribuído para a maior normalidade das avaliações ecocardiográficas neste grupo.

A avaliação da função miocárdica longitudinal usando a metodologia do *speckle tracking* ou rastreamento de marcas acústicas em duas dimensões permitiu aferir as diferentes dimensões da deformação do miocárdio, com medida de *strain* (ϵ). As medidas do *strain* sistólico regional (apical, 4 câmaras e 2 câmaras) e global não foram diferentes entre os indivíduos com NF1 e controles denotando não haver diferença significativa na deformação miocárdica e na função contrátil entre os dois grupos. A técnica utilizada permite verificar precocemente as alterações da contratilidade miocárdica expressa como encurtamento e alongamento das fibras e também como espessamento e adelgaçamento da parede ventricular.

Não obstante, indivíduos com NF1 apresentaram maior FE de VE e ES de VE que seus controles, sem alteração dos volumes cardíacos (VDF de VE e VS) que pudessem justificar maior contratilidade miocárdica radial na NF1. Como as medidas de *strain*, dimensões e volumes cardíacos foram semelhantes entre os indivíduos

com NF1 e seus controles, acreditamos que a diferença estatística observada nestas medidas não se reflita em diferença funcional entre os dois grupos.

5.8. Vitamina D

Os valores de 25(OH)D medidos nos voluntários com NF1 foram menores do que os desejáveis e semelhantes aos encontrados no grupo controle. No entanto, foram menores do que aqueles avaliados, ambulatorialmente, em população brasileira na mesma região geográfica ¹⁶⁰. O método de dosagem dos níveis séricos de 25(OH)D no referido estudo (HPLC) foi diferente do que utilizamos no presente estudo (quimiluminescência), o que pode ser a causa da diferença encontrada. Não foram observadas correlações significativas entre os níveis de 25(OH)D e os fatores determinantes da aptidão física avaliados (F_{max} , distância caminhada, Pi_{max} e Pe_{max}). Também não foram observadas correlações entre os níveis séricos de 25(OH)D e as medidas de massa miocárdica e função cardíaca.

Os níveis séricos médios de Ca total, Ca^{++} , PTH e fósforo também não foram diferentes entre os indivíduos com NF1 e seus controles. Nenhuma correlação significativa foi observada entre os exames bioquímicos supracitados e as variáveis determinantes da aptidão física e/ou com a massa e função miocárdica.

Stevenson e colaboradores mediram níveis séricos de 25(OH)D em mais de 100 crianças com NF1 e não observaram diferença significativa nos níveis médios obtidos no grupo NF1 e no grupo controle ⁸⁴. Recente estudo conduzido em crianças inglesas com NF1 mostrou não haver diferença significativa entre os níveis séricos de 25(OH)D (HPLC) e 1,25(OH)²D medidos nestas crianças e em grupo controle não

acometido pela doença e com características semelhantes. Assim como observado no presente estudo, os níveis médios de 25(OH)D estavam abaixo dos valores desejáveis e não foi observada correlação entre as medidas de 25(OH)D e a força muscular medida em plataforma de força¹⁶². Cabe ressaltar que, também neste estudo com crianças, o método de dosagem dos níveis de 25(OH)D (HPLC) difere do utilizado em nosso estudo.

Nossos resultados, portanto, contrariam os achados de *Lammert e colaboradores*⁸², que descreveram níveis séricos reduzidos de 25(OH)D em adultos com NF1. Correlação inversa entre os níveis de 25(OH)D e o número de neurofibromas foi observada, no referido estudo, sugerindo que níveis séricos diminuídos de 25(OH)D estivessem correlacionados ao número de neurofibromas. Uma hipótese alternativa é de que as diferenças populacionais sejam responsáveis pelas diferenças entre os dois estudos: *Lammert e colaboradores* avaliaram voluntários residentes em região de menor incidência de radiação solar e clima frio, enquanto nossos voluntários são de região tropical, com alta taxa de radiação solar e clima quente. A somatória de clima frio e maior número de lesões típicas da NF1 (neurofibromas) poderia ser uma razão para o uso mais frequente de roupas entre estes voluntários, fazendo com que sua exposição habitual à radiação ultravioleta fosse menor, resultando em menores níveis plasmáticos de 25(OH)D.

De qualquer modo, nossos voluntários com NF1 apresentaram níveis insatisfatórios de Vitamina D, aparentemente de forma semelhante à população em geral⁸⁹, mas menores do que população brasileira da mesma região¹⁶¹. Além da hipótese relacionada à localização geográfica, incidência de raios solares e da possível

menor exposição solar, relacionada ao desejo de camuflar as lesões de pele típicas da NF1, devemos considerar as características dietéticas de cada um dos grupos avaliados.

Hocket e colaboradores avaliaram a ingestão de cálcio e vitamina D, o nível de exposição solar das crianças, o nível de atividade física e cuidaram para que a coleta de sangue para os exames bioquímicos fosse feita na mesma época do ano (primavera). Ainda assim, os níveis médios de 25(OH)D estavam na faixa de insuficiência e não foram observadas diferenças significativas para estas variáveis medidas no grupo com NF1 e no grupo controle¹⁶². De qualquer maneira, o aspecto nutricional da NF1 e seu reflexo sobre os níveis séricos de Vitamina D precisam ser mais bem avaliados e quantificados.

Finalmente, não podemos afastar alguma possível modificação causada pela deficiência de neurofibromina na absorção dos precursores dietéticos da Vitamina D, ou na síntese do 7-dehidrocolesterol, ou na sua transformação na pele ou no fígado. Estes são mecanismos interessantes que precisam ser investigados, caso seja confirmada a redução significativa dos níveis plasmáticos da Vitamina D nos pacientes com NF1 comparados com a população sadia.

Níveis insatisfatórios de Vitamina D somados à presença frequente de displasias ósseas⁵³⁻⁵⁵, osteopenia, fraturas⁷²⁻⁷⁴, dificuldade de cicatrização óssea¹⁶³ e menor densidade da matriz mineral na NF1^{85,87} constituem razão suficiente para que medidas preventivas (dietéticas e de hábitos de vida) sejam recomendadas na NF1. Os dados de que dispomos até o momento não esclarecem por completo a questão

e permanece a possibilidade de que alguns dos fenótipos da NF1 possam estar associados a níveis mais baixos de Vitamina D. A suplementação medicamentosa da Vitamina D na NF1 vem sendo estudada, com indícios de que sua realização acarreta melhora da densidade mineral óssea ^{87,94}.

A aptidão física, como conceituada anteriormente, é a expressão do conjunto de atributos que a determinam, e da inter-relação dos referidos atributos, sob a influência do ambiente físico e social no qual estão inseridos. Nosso estudo identificou acometimento de alguns destes atributos entre os voluntários com NF1 (VO_{2max} , distância caminhada em TC6M, F_{max} , Pi_{max} e Pe_{max}), o que nos permite afirmar que a aptidão física está comprometida neste grupo avaliado no CRNF.

Quanto à avaliação dos fatores determinantes da aptidão física, deixamos de medir a resistência muscular e a flexibilidade dos participantes deste estudo. De qualquer forma, os testes realizados proporcionaram uma visão que amplia e ao mesmo tempo ultrapassa a caracterização fenotípica das alterações musculoesqueléticas da NF1, permitindo a percepção de um comprometimento funcional resultante deste fenótipo. No entanto, a própria complexidade da NF1 e o fato de algumas destas características fenotípicas estarem intimamente correlacionadas limitou maiores avanços na determinação da etiologia e da fisiopatologia destes achados.

No tocante às alterações neurológicas (displasia de SNC), necessita-se de avaliação da habilidade e da coordenação motora em adultos com a doença, buscando identificar qual a influência destes fatores no desempenho físico dos indivíduos com NF1. A hipótese de displasia muscular precisa ser testada, talvez se beneficiando da

criação de um modelo animal próprio para explorar um possível comprometimento do metabolismo do músculo esquelético. Futuros estudos que tragam maiores informações sobre a composição corporal e que definam um perfil dietético e metabólico, possivelmente particular entre os indivíduos com a doença, podem ajudar a esclarecer achados relacionados à aptidão física e aos acometimentos cardiovasculares típicos da NF1. Outro ponto de interesse na investigação de possíveis causas para nossos achados seria verificar qual a influência do comportamento e das habilidades sociais, entre os indivíduos com NF1, sobre sua aptidão física (considerando-se a importância do ambiente físico e social) e o reflexo deste grupo de características em sua qualidade de vida.

Finalmente, apesar da multiplicidade de possíveis causas, e da possibilidade de que várias delas sejam responsáveis, conjuntamente, pelo perfil funcional na NF1, que começamos a traçar, fica o questionamento sobre possíveis intervenções terapêuticas que possam significar modificação das habilidades sabidamente comprometidas e melhoria da aptidão física para a saúde de indivíduos com NF1.

CONCLUSÃO

Sempre que o homem conquista a certeza de alguma coisa: redondeza da terra, heliocentrismo etc., ele acaba por se chatear soberanamente e, passando por cima de esfinges mortas, parte em busca de novos enigmas, de novas dúvidas, ante a indiferença das pedras, das velhas comadres e das estrelas.

Mario Quintana

6. CONCLUSÃO

A aptidão física relacionada à saúde está comprometida neste grupo de indivíduos com NF1.

Em relação aos fatores determinantes da aptidão física relacionada à saúde avaliados em indivíduos com NF1 e controles, no presente estudo, podemos concluir que:

1. Força máxima de preensão manual, força da musculatura respiratória e distância caminhada em TC6M estão reduzidas entre os voluntários com a doença;
2. Os dois grupos estavam pareados quanto ao nível de atividade física habitual, medido pelo Questionário Internacional de Atividade Física e pelo monitor de frequência cardíaca;
3. A função respiratória avaliada por espirometria estava normal em ambos os grupos;
4. Menor IMC e menor percentual de gordura foram observados neste grupo de indivíduos com NF1;
5. Massa miocárdica e função cardíaca não diferiram entre os dois grupos;

Em relação ao metabolismo da Vitamina D avaliado em ambos os grupos, no presente estudo, podemos concluir que:

6. Os indivíduos com NF1 apresentaram níveis séricos médios de vitamina D semelhantes aos dos controles, porém próximos ao nível de insuficiência;
7. Níveis séricos semelhantes de cálcio total, cálcio iônico, paratormônio e fósforo foram observados nos dois grupos;

Quanto à análise de correlação, podemos concluir que:

8. Não foram observadas correlações significativas entre os níveis séricos de Vitamina D e os fatores determinantes da aptidão física avaliados (força máxima de preensão manual, força da musculatura respiratória, distância caminhada em TC6M, massa miocárdica, função miocárdica);
9. Foram observadas correlações estatísticas positivas significativas das medidas antropométricas e da massa magra com a força da musculatura respiratória;
10. Foram observadas correlações estatísticas positivas e significativas da força máxima de preensão manual com a força da musculatura respiratória e da pressão expiratória máxima com a distância caminhada em TC6M;
11. Idade e pressão expiratória máxima foram as variáveis que mais interferiram na distância caminhada em TC6M (neste estudo a expressão da capacidade aeróbica), em modelo de análise multivariada.

Os resultados desta pesquisa, em conjunto, demonstram um comprometimento da aptidão física para a saúde e, conseqüentemente, do desempenho na realização das atividades diárias entre os indivíduos com NF1.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(Estilo Vancouver)

1. Souza JF, Toledo LL, Ferreira MCM, Rodrigues LOC, Rezende NA. Neurofibromatose Tipo 1: mais comum e grave do que se imagina. *Rev Assoc Med Bras.* 2009b; 55 (4): 394-9.
2. Souza JF, Passos RLF, Guedes ACM, Rezende NA, Rodrigues LOC. Muscular force is reduced in neurofibromatosis type 1. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2009; 9(1): 15-7.
3. Souza JF, Araujo CG, Rezende NA, Rodrigues LOC. Exercise capacity impairment in individuals with neurofibromatosis type 1. *AJMG.* 2013; 161A (2): 393-5.
4. Kaufmann, D. Monographs on human genetics: Neurofibromatoses. Basel (Switzerland): Karger; 2008.
5. Korf BR, Rubenstein AE. Neurofibromatosis: a handbook for patients, families and health care professionals. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publisher; 2005.
6. Riccardi V. Neurofibromatosis type 1 is a disorder of dysplasia: the importance of distinguishing features, consequences and complications. *Birth Defects Research.* 2010; 88: 9-14.
7. MacCollin M. Neurofibromatosis 2: clinical aspects. In: Friedman J, Gutmann D, Riccardi V, editors. Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis. 2nd ed. Baltimore: John Hopkins University Press; 1992. p. 229-326.
8. Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4: 16-27.
9. Baser M, Friedman J, Evans, DGR. Increasing the specificity of diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology.* 2006; 66: 730-2.
10. MacCollin M, Chiocca EA, Evans DGR, Friedman JM, Horvitz R, Jaramillo D, et al. Diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology.* 2005; 64: 1838-45.
11. Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis: a clinical and population study in south-east Wales. *Brain.* 1988; 111: 1355-81.
12. Radtke H, Sebold C, Allison C, Haidle J, Schneider G. Neurofibromatosis Type 1 in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2007; 16: 387-407.
13. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet.* 1999; 89: 1-6.

14. Reis F, Melo SO, Vergara AA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística de Minas Gerais (PETN-FIBROSE CÍSTICA): aspectos clínicos e laboratoriais. *J Bras Pneumol.* 2006; 32 (1 Suppl):1-16.
15. Ferreira SRG, Franco LJ, Vivolo MA, Negrato CA, Simões ACP, Venturelli CR. Population based incidence of IDDM in the state of São Paulo, Brazil. *Diabetes Care.* 1993; 16(5): 701-4.
16. Viskochil D. Neurofibromatosis type 1. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors. *Management of genetic syndrome.* 3rd ed. New Jersey: John Willey & Sons, Inc; 2010. p. 549-68.
17. Arkenside M. Observation on cancer. *Trans Med Soc Lond.* 1768; 1: 64-92.
18. Geller M, Bonalumi A. *Neurofibromatose: clínica, genética e terapêutica.* 1^a ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan S.A; 2004.
19. Barker D, Wright E, Nguyen K, Cannon L, Fain P, Goldgar D, et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science.* 1987; 236: 1100-2.
20. Seizinger BR, Rouleau G, Lane AG, Ozelius LJ, Faryniarz AG, Iannazzi J et al. DNA linkage analysis in Von Recklinghausen neurofibromatosis. *Am J Med Genet.* 1987; 24(9): 529-30.
21. National Institute of Health (NIH). Neurofibromatosis. Conference Statement. National Institute of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol.* 1988; 45(5): 575-8.
22. Gutmann DH, Wood DL, Collins FS. Identification of the neurofibromatosis type 1 gene product. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991; 88: 9658-62.
23. Daston MM, Scrabble H, Nordlund M, Sturbaum AK, Nissen LM, Ratner N. The protein product of neurofibromatosis type 1 gene is expressed at highest abundance in neurons, Schwann cells, and oligodendrocytes. *Neuron.* 1992; 8: 415-28.
24. Gutmann DH, Geist RT, Rose K, Wright DE. Expression of two new isoforms of the neurofibromatosis type 1 gene product, neurofibromin, in muscle tissues. *Dev Dyn.* 1995; 202(3): 302-11.
25. Gottfried ON, Viskochil DH, Couldwell WT. Neurofibromatosis type 1 and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurosurg Focus.* 2010; 28 (1): 1-9.
26. Xu G, O'Connell P, Viskochil D, Cawthon R, Robertson M, Culver M, et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell.* 1990; 62: 599-608.

27. Martin GA, Viskochil D, Bollag G, McCabe PC, Croiser WJ, Haubruck H, et al. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell*. 1990; 63: 843-9.
28. Gutmann DH. The neurofibromatosis: when less is more. *Hum Mol Genet*. 2001; 10(7): 747-55.
29. John AM, Ruggieri M, Ferner R, Upadhyaya M. A search for evidence of somatic mutations in the NF1 gene. *J Med Genet*. 2000; 37: 44-9.
30. Lewontin R. *A tripla hélice: gene, organismo e ambiente*. 1ª ed. São Paulo: Companhia das Letras; 2002.
31. North K. Neurofibromatosis type 1. *J Med Genet*. 2000; 97: 119-27.
32. North K. Clinical aspects of neurofibromatosis 1. *Eur J Pediatr Neurol*. 1998; 2: 223-31.
33. Ferner RE, Huson SN, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DGR, et al. Guideline for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007; 44: 81-8.
34. Riccardi V, Kleiner B. Neurofibromatosis: a neoplastic birth defect with two age peaks of severe problems. *Birth Defects Research*. 1977; 13 (3): 131-8.
35. Ablon J. Gender response to neurofibromatosis 1. *Soc Sci Med*. 1996; 42: 99-109.
36. Cerello, AC. *Neurofibromatose tipo 1: sobre o que se vê e o que se sente – uma travessia entre a invisibilidade social e o conhecimento sobre a doença*. [dissertação]. Faculdade de Medicina: UFMG; 2011.
37. Batista PB, Silva CM, Valentim HO, Rodrigues LOC, Rezende NA. Auditory processing evaluation in neurofibromatosis type 1. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*. 2010; 15(4): 604-8.
38. Silva CM, Valentin HO, Rodrigues LOC, Rezende NA. High incidence of voice and motor control disturbances in NF1: a preliminary report. In: *Models, Mechanisms and Therapeutic Targets. NF Conference 2007: Proceedings of the Children's Tumour Foundation Conference; 2007 Jun 10-12, Park City, USA*. 2007. p. 52-3.
39. Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL, Pikus A, Kaiser-Kupfer MI, Eldridge R. NIH Conference. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis): an update. *Ann Intern Med*. 1990; 113(1): 39-52.
40. DeBella K, Szudeck J, Friedman JM. Use of the National Institute of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*. 2000; 105: 608-14.
41. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics*. 1992; 90: 924-7.

42. North K. Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian clinic. *J Child Neurol.* 1993; 8: 395-402.
43. Riccardi VM. Type 1 neurofibromatosis and the pediatric patient. *Curr Probl Pediatrics.* 1992; 22: 66-107.
44. Darrigo Jr. LG, Geller M, Bonalumi Filho A, Azulay DR. Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type 1 neurofibromatosis. *J Pediatr.* 2007; 83(6): 571-3.
45. Trovó-Marqui AB, Goloni-Bertollo EM, Valério NI, Pavarino-Bertelli EC, Muniz MP, Teixeira MF, et al. High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38(9): 1441-7.
46. Evans DG, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. *J Med Genet.* 2002; 39(5): 311-4.
47. Listernick R, Charrow J, Grenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr.* 1994; 125 (1): 63-6.
48. Singhal S, Birch JM, Kerr B, Lashford L, Evans DGR. Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas. *Arch Dis Child.* 2002; 87: 65-70.
49. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol.* 1997; 41(2): 143-9.
50. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway glioma in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol.* 2007; 61(3): 189-98.
51. Richetta A, Giustine S, Recupero SM, Pezza M, Carlomagno V, Amoroso G, et al. Lisch nodules of the iris in neurofibromatosis type 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18(3): 342-4.
52. Riccardi VM. Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis. 2nd ed. Baltimore. John Hopkins University Press; 1992.
53. Alwan S, Tredwell SJ, Friedman JM. Is osseous dysplasia a primary feature of neurofibromatosis 1 (NF1)? *Clin Genet.* 2005; 67: 378-90.
54. Vitale MG, Guha A, Skaggs DL. Orthopedic manifestations of neurofibromatosis in children. *An Update Clin Orthop.* 2002; 401: 107-18.
55. McCarthy RE. Amputation for congenital pseudarthrosis of the tibia. Indications and techniques. *Clin Orthop.* 1982; 166: 58-61.

56. Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatosis. *Neurology*. 2001; 56: 1433-43.
57. Santos, SNMB. Neurofibromatose segmentar cutânea bilateral e estenose da valva pulmonar. [dissertação]. Faculdade de Medicina: UFMG; 1993.
58. Stevenson DA, Viskochil DH, Rope AF, Carey JC. Clinical and molecular aspects of an informative family with neurofibromatosis type 1 and Noonan phenotype. *Clin Genet*. 2006; 69(3): 546-53.
59. De Luca A, Botillo I, Sarkozy A, Carta C, Néri C, Belacchio E, et al. NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying Neurofibromatosis-Noonan Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2005; 77:1092–101.
60. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, Denayer E, Tanigushi K, Kato R et al. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Net Genet*. 2007; 39 (9): 1120-6.
61. Messaien L, Yao S, Brems H, Callens T, Sathienkijkanchai A, Danayer E et al. Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1–like syndrome. *JAMA*. 2009; 302 (19): 2111-18.
62. Leffell DJ, Braverman IM. Familial multiple lipomatosis. Report of a case and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1986; 15(2 Pt 1): 275-9.
63. Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH, Partington M, MacKenzie A, Lahey D, et al. Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis? *J Med Genet*. 1991; 28: 752-6.
64. Voron DA, Hatfield HH, Kalkhoff RK. Multiple lentiginos syndrome. Case report and review of the literature. *Am J Med*. 1976; 60(3): 447-56.
65. Bandipalliam P. Syndrome of early onset colon cancer, haematological malignancy and features of neurofibromatosis in NHPCC families with homozygous mismatch repair gene mutations. *Fam Cancer*. 2005; 4: 323-33.
66. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 340-51
67. Tonsgard JH, Kwak SM, Short MP, Daschman AH. CT imaging in adults with neurofibromatosis 1: frequent asymptomatic plexiform lesions. *Neurology*. 1998; 50(6): 1755-60.
68. Legius E, Marchuk DA, Collins FS, Glover TW. Somatic deletion of the neurofibromatosis type 1 gene in a neurofibrosarcoma supports a tumor suppressor gene hypothesis. *Net Genet*. 1993; 3(2): 122-6.

69. North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, Ferner R, Moore B, Legius E, et al. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force. *Neurology*. 1997; 48: 1121-27.
70. Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. Lisch nodules in neurofibromatosis 1. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1264-66.
71. Pousas e col. Prevalência de um fenótipo inédito na Neurofibromatose do Tipo 1 - dados preliminares. *RMMG*. 2012; 22(4): 363-8.
72. Stevenson DA, Yang F-C. The musculoskeletal phenotype of the RASopathies. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2011; 557: 90-103.
73. Kuorilehto T, Poyhonen M, Bloigu R, Heikkinen J, Vaananen K, Peltonen J. Decreased bone mineral density and content in neurofibromatosis type 1: Lowest local values are located in the load-carrying parts of the body. *Osteopor Int*. 2005; 16(8): 928-36.
74. Brunetti-Pierri N, Doty S, Hicks J, Phan K, Mendozo-Londono R, Blazo M, et al. Generalized metabolic bone disease in neurofibromatosis type 1. *Mol Genet Metab*. 2008; 94 (1): 105-11.
75. Muniz MP, Almeida JMR, Aires AS, França FC, Goloni-Bertollo EM. Prevalência de achados radiográficos da neurofibromatose tipo 1: estudo de 82 casos. *Radiologia Brasileira*. 2002; 35: 65-70.
76. Gurfinkel V, Cacciatore TW, Cordo P, Horak F, Nutt J, Skoss R. Postural muscle tone in the body axes of healthy humans. *J Neurophysiol*. 2006; 96(5): 2678-87.
77. Stevenson DA, Moyer-Mileur LJ, Carey JC, Quick JL, Hoff CJ, Viskochil DH. Case-control study of the muscular compartments and osseous strength in neurofibromatosis type 1 using peripheral quantitative computed tomography. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2005; 5 (2):145-9.
78. Rantanen T, Guralnik JM, Foley D, Masaki K, Leveille S, Curb JD, et al. Midlife handgrip strength as a predictor of old age disability. *JAMA*. 1999; 281: 558-60.
79. Johnson BA, MacWilliams B, Carey JC, Viskochil DH, D'Astous JL, Stevenson DA. Lower extremity strength and hopping and jumping ground reaction forces in children with neurofibromatosis type 1. *Hum Mov Sci*. 2012; 31(1): 247-54.
80. Johnson BA, MacWilliams B, Carey JC, Viskochil DH, D'Astous JL, Stevenson DA. Motor proficiency in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Phys Ther*. 2010; 22(4): 344-8.
81. Wang Y-P, Lin Y-H, Su C-Y. Rasch analysis of Bruininsk-Oseretsky test of motor proficiency-second edition in intellectual disabilities. *Res Dev Disabil*. 2009; 30(6): 1132-44.

82. Lammert M, Friedman JM, Roth HJ, Kluwe L, Schooler T, Mautner V-M. Vitamin D deficiency associated with number of neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2006; 43: 810-3.
83. Stevenson DA, Yan J, He Y, Li H, Liu Y, Zhang Q. Multiple increased osteoclast function in individuals with neurofibromatosis. *Am J Med Genet.* 2011; 155A (5): 1050-9.
84. Stevenson DA, Viskochil DH, Carey JC, Sheng X, Murray M, Moyer-Mileur L et al. Pediatric 25-hydroxyvitamin D concentrations in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011; 24(3-4): 169-74.
85. Stevenson DA, Moyer-Mileur LJ, Murray M, Slater H, Sheng X, Carey JC, et al. Bone mineral density in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 2007; 150: 83-8.
86. Friedman DS, Jordan C, Fonseca L. Orthopedic manifestations of neurofibromatosis type 1. *J M Acad Orthop Surg.* 2010; 18 (6): 346-57.
87. Elefteriou F, Kolanczyk M, Schindeler A, Viskochil D, Hock J, Schorry E, et al. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches and therapeutic options. *Am J Med Genet.* 2009; 149A (10): 2327-38.
88. DeLuca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80 Suppl 6:1689S-96S.
89. Holick, MF. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med.* 2007; 357: 266-81.
90. Pedrosa MA, Castro ML. (2005). Papel da Vitamina D na função neuro-muscular. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005; 49 (4): 495-502.
91. Pfeifer M, Begerow B, Minne H. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int.* 2002; 13(3), 187-94.
92. Houston D, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. Association between Vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Medical Sci.* 2007; 62 (4), 440-6.
93. Grundberg E, Brändström H, Ribom E, Ljunggren O, Mallmin H, Kindmark A. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *Euro J Endocrinol.* 2004; 150 (3): 323-8.
94. Wang P, Ma LH, Wang HY, Zhang W, Tian Q, Cal DN, ET al. Association between polymorphisms of Vitamin D receptor gene Apal, BsmI and TaqI and muscular strength in young Chinese women. *Int J Sports Med.* 2006; 27:182-6.
95. Pinheiro M de M, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Risk factors for recurrent falls among Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Cad Saúde Pública.* 2010; 26 (1): 89-96.

96. Bischoff H, Stähelin H, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2003; 18 (2): 343-51
97. Rajakumar K, Greenspan S, Thomas S, Holick M. Solar ultraviolet radiation and vitamin D. *Am J of Public Health.* 2007; 97(10): 1740-8.
98. Schnabel C, Jett K, Friedman JM, Frieling I, Kruse H-P, Mautner V. Effect of vitamin D₃ treatment on bone density in neurofibromatosis 1 patients: a retrospective clinical study. *Joint Bone Spine.* In press 2012.
99. Chen SC. Health related quality of life in dermatology: introduction and review. *Dermatol Clin.* 2012; 30(2): 205-8.
100. Sebold CD, Lovell A, Hopkin R, Noll R, Schorry E. Perception of disease severity in adolescents diagnosed with neurofibromatosis type 1. *J Adolesc Health.* 2004; 35(4): 297-302.
101. Page PZ, Page GP, Ecosse E, Korf BR, Lepage A, Wolkestein P. Impact of neurofibromatosis 1 on quality of life: a cross-sectional study of 176 American cases. *Am J Med Genet.* 2006; 140: 1893-8.
102. Wolkesntein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Leplège A. Quality of life impairment in neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 1421-5.
103. Wolkenstein P, Durand-Zaleski I, Moreno JC, Zeller J, Hemery F, Revuz J. Cost evaluation of the medical management of neurofibromatosis 1: A prospective study on 201 patients. *Br J Dermatol.* 2000; 142:1166–70.
104. Rasmussen S, Yang Q, Friedman J. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet.* 2001; 68: 1110-8.
105. Friedman J, Birch P, Rasmussen S, Yang Q. Cardiovascular disease is more common than neoplasms as a cause of death among young people with NF1. In: *Genes to Complications to Treatment. NF Conference 2008: Proceedings of the Children's Tumor Foundation Conference; 2008 Jun 6-10, Bonita Springs, USA.* 2008. p. 29.
106. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, Gutmann DH, Huot SJ, Lin AE, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: a report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med.* 2002; 4(3): 105-11.
107. Lin AE, Birch PH, Korf BR, Tenconi R, Niimura M, Poyhonen M, et al. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet.* 2000; 95: 108-17.
108. Lasater EA, Li F, Bessler WK, Estes ML, Vemula S, Hingtgen CM et al. Genetic and cellular evidence of vascular inflammation in neurofibromin-deficient mice and humans. *J Clin Invest.* 2010; 120(3): 859-70.

109. Rodrigues, LO. Avaliação não invasiva da função endotelial em pacientes com Neurofibromatose tipo 1. [dissertação]. Faculdade de Medicina: UFMG; 2011.
110. Rosser TL, Vezina G, Packer RT. Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type1. *Neurology*. 2005; 64: 553-5.
111. Yamauchi T, Tada M, Houkin K, Tanaka T, Nakamura Y, Kuroda S, et al. Linkage of familial Moyamoya Disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) to chromosome 17q25. *Stroke*. 2000; 31: 930-5.
112. US Department of Health and Human Services. Physical activity and health: a report of the surgeon general. In: Department of Health and Humans Services, Center for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; Atlanta, GA: USA. 1996.
113. Resolution WHA57.17. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. In: Fifty-seventh World Health Assembly, Geneva, 17–22 May 2004. Resolutions and decisions, annexes. Geneve, World Health Organization, 2004.
114. Nieman DC. The exercise test as a component of the total fitness evaluation. *Prim Care*. 2001; 28(1): 119-35.
115. Lee D-c, Artero EG, Sui X, Blair SN. Mortality trends in the general population: the importance of cardiorespiratory fitness. *J Psychopharmacol*. 2010; 24(11): 27-35.
116. Bouchard C, Shephard RJ. Physical activity, fitness and health: the model and key concepts. In: Bouchard C, Shepard RJ, Stephens T, editors. Physical activity, fitness and health, International Proceedings and Consensus Statement. Champaign III. Human Kinetics; 1994. p. 77–88.
117. Betik AC, Hepple RT. Determinants of VO_{2max} decline with aging: an integrated perspective. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008; 33: 130-40.
118. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its applications. *Heart*. 2007; 83 (985): 675-82.
119. Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS, Clark D, Cooper K, Gibbons LW. Physical fitness and all cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA*. 1989; 267 (17): 2395-2401.
120. Blair SN, Kohl HW, Arlow CE, Paffenbarger RS, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995; 273 (14): 1093–8.
121. Rantanen T, Harris T, Leveille S, Visser M, Foley D, Masaki K, et al. Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000; 55 (3): M168-73.

122. Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, Morrow JR, Jackson AW, Sjöström M et al. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008; 337: a439.
123. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes da SBC sobre teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78 (supl II): 2-17.
124. Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, Strait G. Exercising testing in adult normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics*. 1963; 32:742-56.
125. Feldmann R, Denecke J, Grenzenbach G, Schuierer G, Weglage J. Neurofibromatosis type 1: motor and cognitive functions and T2-weighted MRI hyperintensities. *Neurology*. 2003; 61: 1725-8.
126. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 111-7.
127. Britto RR, Sousa, LAP. Teste de caminhada de seis minutos uma normatização brasileira. *Fisioterapia em Movimento* 2006; 19(4): 49-54.
128. World Health Organization (WHO). Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers. Geneve, 2001.
129. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reaction skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988; 124 (6): 869-71.
130. Pollock ML, Jackson AS. Research progress in validation of clinical methods of assessing body composition. *Med Sci Sports Exerc*. 1984; 16(6): 606-15.
131. Lohman TG. Applicability of body composition techniques and constants for childrens and youths. *Exerc Sport Sci Rev*. 1986; 14: 325-57.
132. Pereira CAC. Espirometria. *J Pneumol*. 2002; 28 (supl 3): 1- 82.
133. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999; 32(6): 719-27.
134. Macfarlane DJ, Lee CCY, Ho EYK, Chan KL, Chan D. Convergent validity of six methods to assess physical activity in daily life. *J Appl Physiol*. 2006; 101: 1328-34.
135. Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33 (supl 6): 364-9.
136. Ferreira Filho, PRP. Padrões de hipertrofia e geometria do ventrículo esquerdo pela ecocardiografia transtorácica. *Rev Braz Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2012; 25(2): 103-15.

137. Pena JLB, Silva MG, Faria SCC, Salemi VMC, Mady C, Baltabaeva A, et al. Quantification of regional left and right ventricular deformation indices in healthy neonates by using strain rate and strain image. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22: 369-75.
138. Geyer H, Caracciolo J, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23(4): 351-69.
139. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr.* 2000; 1: 154-70.
140. Pena, JLP. Alterações sequenciais da deformação miocárdica longitudinal e radial (strain/strain rate) e das velocidades do Doppler tecidual pulsado em neonatos normais. [tese de doutorado]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: USP; 2005.
141. Tong JJ, Schriener SE, McCleary D, Day BJ, Wallace DC. Life extension through neurofibromin mitochondrial regulation and antioxidant therapy for neurofibromatosis-1 in *Drosophila melanogaster*. *Net Genet.* 2007; 39(4): 476-85.
142. Roudebush M, Slabe T, Sundaram V, Hoppel CL, Golubic M, Stacey DW. Neurofibromin colocalizes with mitochondria in cultured cells. *Exp Cell Res.* 1997; 236(1): 161-72.
143. Xu J, Ismat FA, Wang T, Lu MM, Antonucci N, Epstein JA. Cardiomyocyte specific loss of neurofibromin promotes cardiac hypertrophy and dysfunction. *Circ Res.* 2009; 105(3): 304-11.
144. Kabat GC, Etgen AM, Rohan TA. Do steroid hormones play a role in the etiology of glioma? *Cancer Epidemiol Biomarkes Prev.* 2010; 19 (10): 2421-7.
145. Payne JM, Hyman SL, Shores EA, North KN. Assessment of executive function and attention in children with neurofibromatosis type 1: relationships between cognitive measures and real world behavior. *Child Neuropsychol.* 2011; 17(4): 313-29.
146. Lehtonen A, Howie E, Trump D, Huson SM. Behavior in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55(2): 111-25.
147. Ferner RE, Hughes RA, Hall SM, Upadhyaya M, Johnson MR. Neurofibromatous neuropathy in neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet.* 2004; 41:837–41.
148. Drouet A, Wolkenstein P, Lefaucheur JP, Pinson S, Combemale P, Gherardi RK, et al. Neurofibromatosis 1-associated neuropathies: a reappraisal. *Brain;* 2004; 127: 1993–2009.

149. Yerdelen D, Koc F, Durdu M, Karakas M. Electrophysiological findings in neurofibromatosis type 1. *J Neurol Sci.* 2011; 306(1-2): 42–8.
150. Kossler N, Stricker S, Rödelsperger C, Robinson PN, Kim J, Dietrich C, et al. Neurofibromin (Nf1) is required for skeletal muscle development. *Hum Mol Genet.* 2011; 20(14): 2697-2709.
151. Cosyns M, Mortier G, Janssens S, Claes K, Borsel JV. Objective assessment of nasality in Flemish adults with Neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A.* 2011; 155 A (12): 2974-81.
152. Zhang I, Husein M, Dworschak-Stokan A, Jung J, Matic DB, Siu V et al. Neurofibromatosis and velopharyngeal insufficiency: is there an association? *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 41(1):58-64.
153. Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ, Webb WR, King TE. Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. *Eur Respir J.* 2007; 29(1):210-4.
154. ATS/ERS. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(4):518-624.
155. Dassios T, Katelari A, Doudounakis S, Dimitriou G. Aerobic exercise and respiratory muscle strength in patients with cystic fibrosis. *Respir Med.* 2013. In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.01.016>.
156. Dunham C, Harms CA. Effects of high-intensity interval training on pulmonary function. *Eur J Appl Physiol.* 2012; 112(8): 3061-8.
157. Silva-Batista C, Urso RP, Lima Silva AE, Bertuzzi R. Associations between fitness tests and the International Physical Activity Questionnaire - Short Form in healthy men. *J Strength Cond Res.* 2013. In press.
158. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(8):1381-95.
159. Haskell WL, Blair SN, Hill JO. Physical activity: health outcomes and importance for public health policy. *Prev Med.* 2009; 49(4):280-2.
160. Nguyen R, Mir T, Kluwe L, Jett K, Kentsch M, Mueller G et al. Cardiac characterization of 16 patients with large NF1 gene deletions. *Clin Genet.* 2012; In press.
161. Silva B, Camargos B, Fujii J, Dias E, Soares M. Prevalência de deficiência e insuficiência de Vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea em pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008; 52 (3), 482-8.

162. Hockett CW, Eelloo J, Huson SM, Roberts SA, Berry JL, Chaloner C et al. Vitamin D status and muscle function in children with neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2013; 13(1):111-9.
163. Kolanczyk M, Kühnisch J, Kossler N, Osswald M, Stumpp S, Thurisch B, et al. Modelling neurofibromatosis type 1 tibial dysplasia and its treatment with lovastatin. *BMC Med.* 2008; 6 (21): 1-11.

APÊNDICES

Apêndice A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISAS CLÍNICAS

Você, no momento deste atendimento, está CONVIDADO(a) a participar de projeto de pesquisa em NEUROFIBROMATOSE, a ser desenvolvido pelo CENTRO DE REFERÊNCIA EM NEUROFIBROMATOSE DE MINAS GERAIS.

Título: Avaliação da força muscular e da capacidade aeróbica de pacientes com Neurofibromatose tipo 1 e sua correlação com os níveis plasmáticos da Vitamina D

A Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), através do Centro de Referência em Neurofibromatose de Minas Gerais e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do adulto, além do atendimento multidisciplinar, pretende realizar pesquisas sobre Neurofibromatose. Ao concordar em participar também de pesquisas, você será incluído no protocolo normal de atendimento do Centro. Não será realizado nenhum exame que não faça parte da rotina de atendimento sem o seu consentimento.

Além da avaliação de rotina, para realização deste estudo serão realizados: avaliação da força muscular do antebraço, com a realização de teste em que será necessário pressionar, com a mão, um aparelho que mede a força muscular; avaliação da capacidade física, com a realização de teste em que será necessário caminhar por 6 minutos em um corredor e de espirometria quando você será solicitado a realizar esforço respiratório que será medido por um sensor conectado a um computador. Serão também realizados exames laboratoriais, quando aproximadamente 1,5 a 3,0 mL de sangue serão coletados para realização de exames de sangue específicos e um ecocardiograma que é um exame semelhante a um ultrassom do coração. Você será solicitado a utilizar um aparelho (relógio de pulso e sensor que é uma fita elástica ao redor do peito) que mede a frequência cardíaca e o gasto calórico por aproximadamente 12 horas. Você poderá se recusar a participar destas avaliações ou retirar seu consentimento em qualquer momento, sem nenhum prejuízo para o seu tratamento.

Toda informação obtida com os testes realizados é anotada no seu prontuário são confidenciais, às quais você poderá ter acesso. Os relatórios e resultados deste estudo poderão ser publicados na forma de textos, tabelas, gráficos e figuras, sem nenhuma forma de identificação individual, ou seja, sua identificação não será tornada pública.

Para maiores informações, você poderá se comunicar com o investigador responsável, Prof. Dr. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues, pelos telefones (31) 3491 9460 ou (31) 9971 0622 no horário de 8 as 18 horas, de segunda a sexta-feira, ou com o Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais pelo telefone (31) 3409 4592. Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias, assim como recorrer ao médico que o encaminhou para atendimento para maiores informações.

Sua participação é totalmente voluntária e não será remunerada.

Declaro que li e entendi as informações relativas a este atendimento. Concordo em participar voluntariamente desta pesquisa.

Nome: _____

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20__.

Assinatura do participante ou responsável

Assinatura do entrevistador

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG): (31) 3409 4592.

Apêndice B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISAS CLÍNICAS

Você, no momento deste atendimento, está CONVIDADO(a) a participar de projeto de pesquisa em NEUROFIBROMATOSE, a ser desenvolvido pelo CENTRO DE REFERÊNCIA EM NEUROFIBROMATOSE DE MINAS GERAIS.

Título: Avaliação da força muscular e da capacidade aeróbica de pacientes com Neurofibromatose tipo 1 e sua correlação com os níveis plasmáticos da Vitamina D

A Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), através do Centro de Referência em Neurofibromatose de Minas Gerais e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do adulto, além do atendimento multidisciplinar, pretende realizar pesquisas sobre Neurofibromatose.

Ao concordar em participar desta pesquisa, você será incluído no protocolo de pesquisa como voluntário não acometido pela Neurofibromatose tipo 1. Para a realização deste estudo serão realizados: avaliação da força muscular do antebraço, com a realização de teste em que será necessário pressionar, com a mão, um aparelho que mede a força muscular; avaliação da capacidade física, com a realização de teste em que será necessário caminhar por 6 minutos em um corredor e de espirometria quando você será solicitado a realizar esforço respiratório que será medido por um sensor conectado a um computador. Serão também realizados exames laboratoriais, quando aproximadamente 1,5 a 3,0 mL de sangue serão coletados para realização de exames de sangue específicos e um ecocardiograma que é um exame semelhante a um ultrassom do coração. Você será solicitado a utilizar um aparelho (relógio de pulso e sensor que é uma fita elástica ao redor do peito) que mede a frequência cardíaca e o gasto calórico por aproximadamente 12 horas. Você poderá se recusar a participar destas avaliações ou retirar seu consentimento em qualquer momento, sem nenhum prejuízo para você.

Todos os dados obtidos com os testes realizados são confidenciais, aos quais você poderá ter acesso. Os relatórios e resultados deste estudo poderão ser publicados na forma de textos, tabelas, gráficos e figuras, sem nenhuma forma de identificação individual, ou seja, sua identificação não será tornada pública.

Para maiores informações, você poderá se comunicar com o investigador responsável, Prof. Dr. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues, pelos telefones (31) 3491 9460 ou (31) 9971 0622 no horário de 8 as 18 horas, de segunda a sexta-feira, ou com o Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais pelo telefone (31) 3409 4592. Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias, assim como recorrer ao médico que o encaminhou para atendimento para maiores informações.

Sua participação é totalmente voluntária e não será remunerada.

Declaro que li e entendi as informações relativas a este atendimento. Concordo em participar voluntariamente desta pesquisa.

Nome: _____

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20__.

Assinatura do participante ou responsável

Assinatura do entrevistador

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG): (31) 3409 4592.

Apêndice C

Informações Gerais

Nome/ID: _____
Data: _____
Sexo: _____ Idade: _____ Data de nascimento: _____
Prontuário no CRNF: _____
Endereço: _____ Telefone: _____ Celular: _____
E-mail: _____

	SIM	NÃO
Você trabalha de forma remunerada?		
Quantas horas você trabalha por dia?		
Quantos anos completos de estudos?		
De forma geral sua saúde é:	Excelente	Muito boa
	Boa	Regular
	Ruim	

Hábitos/comorbidades/uso de medicação

	SIM	NÃO
HAS		
ICC		
Insuficiência arterial periférica		
DPOC		
Tabagista		
Sedentário		
Uso regular de medicação		
Qual?		

Instrumento para definição do tipo de pele: classificação de *Fitzpatrick*

Tipo de pele	Descrição
Tipo I	Pele muito clara, sempre queima, nunca bronzeia
Tipo II	Pele clara, sempre queima e raramente bronzeia
Tipo III	Pele menos clara, algumas vezes queima e sempre bronzeia
Tipo IV	Pele morena clara raramente queima e sempre bronzeia
Tipo V	Pele morena escura, nunca queima e sempre bronzeia
Tipo VI	Pele negra, nunca queima, sempre bronzeia

Apêndice D

Medida das dobras cutâneas

Roteiro das Dobras Cutâneas Mais Utilizadas

Dobra	Como medir
PEITO (PT)	Homens: toma-se uma dobra diagonal na metade da distância entre a parte superior do peitoral e o mamilo Mulheres: Toma-se uma dobra diagonal a um terço da distância da linha axilar anterior e a mama
SUBAXILAR (SA)	Toma-se uma dobra vertical na linha axilar média ao nível do apêndice xifoide no esterno
TRÍCEPS (TR)	Toma-se uma dobra vertical na linha média da parte superior do braço, a meio caminho entre o ombro e o cotovelo
BÍCEPS (BI)	Toma-se uma dobra vertical na linha média da parte superior do braço a meio caminho entre o ombro e a fossa cubital, sobre o bíceps braquial, ao nível do mamilo
SUBESCAPULAR (SB)	Toma-se uma dobra oblíqua média imediatamente abaixo da extremidade inferior da escápula
ABDOMINAL (AB)	Toma-se uma dobra vertical medida a uma distância lateral de aproximadamente 2 cm do umbigo
SUPRA-ILÍACA (SI)	Toma-se uma dobra ligeiramente oblíqua medida imediatamente acima do osso do quadril, coincidente com uma linha imaginária descida da linha axilar anterior
COXA (CX) COXA (CX)	Toma-se uma dobra vertical na região anterior da coxa na metade da distância entre o quadril e as articulações do joelho
PERNA (PR)	Toma-se uma dobra vertical no lado medial da perna no local de maior circunferência (meio do gastrocnêmico, ou panturrilha). Para facilitar deve-se pedir que o testado apoie seu pé em um banco voltado para o examinador

Medida das dobras cutâneas

Dobras cutâneas	Medida em
Peito (PT)	
Subaxilar (SA)	
Tríceps (TR)	
Bíceps (BI)	
Subescapular (SB)	
Abdominal (AB)	
Supra ilíacas (SI)	
Coxa (CX) / Coxa (CX)	
Perna (PR)	
Densidade corporal	
Percentual de gordura	

Apêndice E

REGRESSÃO LINEAR SIMPLES: VARIÁVEIS DE ECOCARDIOGRAFIA X VARIÁVEIS DE ANTROPOMETRIA E COMPOSIÇÃO CORPORAL

Tabela 1: VD na diástole (mm) e peso (kg)

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,332(a)	,110	,086	3,664	,110	4,587	1	37	,039

a Predictors: (Constant), Peso (kg)

Tabela 2: VD na diástole (mm) e IMC

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,469(a)	,220	,199	3,432	,220	10,415	1	37	,003

a Predictors: (Constant), IMC

Tabela 3: VD na diástole (mm) e SC (m²)

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,213(a)	,045	,020	3,796	,045	1,756	1	37	,193

a Predictors: (Constant), Superf. Corporal (m2)

Tabela 4: VE na sístole (mm) e peso (kg)

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,557(a)	,310	,292	2,044	,310	17,066	1	38	,000

a Predictors: (Constant), Peso (kg)

Tabela 5: VE na sístole (mm) e IMC

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,360(a)	,129	,107	2,295	,129	5,651	1	38	,023

a Predictors: (Constant), IMC

Tabela 6: VE na sístole (mm) e SC (m²)

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,573(a)	,328	,310	2,017	,328	18,530	1	38	,000

a Predictors: (Constant), Superf. Corporal (m2)

Tabela 7: VE na diástole (mm) e peso (kg)

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,646(a)	,418	,403	2,826	,418	27,956	1	39	,000

a Predictors: (Constant), Peso (kg)

Tabela 8: VE na diástole (mm) e IMC

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,483(a)	,233	,214	3,243	,233	11,861	1	39	,001

a Predictors: (Constant), IMC

Tabela 9: VE na diástole (mm) e SC (m²)

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,624(a)	,389	,374	2,894	,389	24,881	1	39	,000

a Predictors: (Constant), Superf. Corporal (m2)

Tabela 10: VDF de VE (mL) e peso (kg)

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,637(a)	,406	,391	14,352	,406	26,646	1	39	,000

a Predictors: (Constant), Peso (kg)

Tabela 11: VDF de VE (mL) e IMC

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,477(a)	,227	,207	16,370	,227	11,463	1	39	,002

a Predictors: (Constant), IMC

Tabela 12: VDF de VE e SC (m²)

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,612(a)	,375	,359	14,726	,375	23,355	1	39	,000

a Predictors: (Constant), Superf. Corporal (m2)

Tabela 13: VSF de VE (mL) e peso (kg)

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,546(a)	,298	,280	5,283	,298	16,535	1	39	,000

a Predictors: (Constant), Peso (kg)

Tabela 14: VSF de VE (mL) e IMC

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,386(a)	,149	,127	5,814	,149	6,843	1	39	,013

a Predictors: (Constant), IMC

Tabela 15: VSF de VE (mL) e SC (m²)

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,541(a)	,293	,275	5,300	,293	16,166	1	39	,000

a Predictors: (Constant), Superf. Corporal (m2)

Apêndice F

ANOVA

Tabela1: VD na diástole (NF1 x Controles) e IMC como covariável

Dependent Variable: VD diast (mm)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Contrast	21,385	1	21,385	1,858	,181
Error	414,324	36	11,509		

Tabela 2: VE na sístole (NF1 x Controles) e peso como covariável

Dependent Variable: VE sist (mm)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Contrast	41,900	1	41,900	13,271	,001
Error	116,819	37	3,157		

Tabela 3: VE na diástole (NF1 x Controles) e peso como covariável

Dependent Variable: VE diast (mm)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Contrast	16,933	1	16,933	2,184	,148
Error	294,619	38	7,753		

Tabela 4: VDF de VE (NF1 x Controles) e peso como covariável

Dependent Variable: VDF de VE (ml)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Contrast	293,074	1	293,074	1,439	,238
Error	7740,497	38	203,697		

Tabela 5: VSF de VE (NF1 x Controles) e peso como covariável

Dependent Variable: VSF de VE (ml)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Contrast	242,035	1	242,035	10,867	,002
Error	846,339	38	22,272		

Tabela 6: FE de VE (NF1 x Controles) e peso como covariável

Dependent Variable: FE de VE%

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Contrast	122,263	1	122,263	5,439	,025
Error	854,141	38	22,477		

Tabela 7: ES de VE (NF1 x Controles) e peso como covariável

Dependent Variable: Encurtamento sist VE %

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Contrast	98,606	1	98,606	7,890	,008
Error	474,886	38	12,497		

Apêndice G

Estratégia de seleção das variáveis para o modelo final de regressão linear multivariado hierárquico

Tabela 1: Seleção de covariáveis para o modelo final multivariado com a distância caminhada.

Variáveis	Modelo1 Valor de <i>P</i>	Modelo 2 Valor de <i>P</i>	Modelo3 Valor de <i>P</i>	Modelo 4 Valor de <i>P</i>	Modelo 5 Valor de <i>P</i>
Idade (anos)	0,509	0,287	0,199	0,005	0,005*
PC (cm)	0,724	0,911
Pemax (cmH ² O)	0,227	0,269	0,219	0,070	0,046*
FEF 25-75 (L/seg)	0,767
<i>Strain</i> global longitudinal (%)	0,556	0,827	0,843
Ca total (mg.dL ⁻¹)	0,417	0,309	0,285	0,078	...
R ² ajustado	0,247	0,299	0,368	0,493	0,386#

(*): variáveis do Modelo Final; (#): R² ajustado do Modelo Final.

Apêndice H

Artigo publicado no American Journal of Medical Genetics

ANEXOS

Anexo A



**Centro de Referência em
Neurofibromatoses**
Hospital das Clínicas
Universidade Federal de Minas Gerais

No do prontuário:		Data da primeira consulta:	
Nome:			
Endereço:			
Bairro:	CEP:	Cidade:	Estado:
Telefone:		Celular:	
e-mail:			
Sexo:			
Data nascimento:		Idade:	
Estado civil:			
Naturalidade:		Profissão:	
Filiação: Pai:			
Mãe:			
Encaminhamento? Não Sim Profissional/Especialidade: Como soube do CRNF?			

Diagnóstico prévio de NF? Não Sim Idade do diagnóstico:

() NF1 () NF2 () Schwannomatose

Critérios que ao primeiro olhar, história ou exames permitem o diagnóstico de NF:

QUEIXA PRINCIPAL e HMA

Parente de 1o grau com NF? Não sabe Sim Não Se sim, quem e que tipo?

Não é NF () – Neste caso, completar o exame clínico, orientar e não incluir no arquivo NF.

Heredograma:

Co-morbidades**Cefaleia:****Convulsões:** () Não () Sim / Idade 1a crise:

Data da última crise:

Neoplasia: () Não () Sim

Qual:

Idade do diagnóstico:

Hipertensão Arterial Sistêmica prévia:**Início da puberdade ou data da menarca:****Prurido:** () Não () Sim / Intensidade: () Leve () Moderado () Intenso**Piora com:** () Exposição ao sol () Sudorese () Outros:**Outras co-morbidades:****Tratamentos anteriores de alterações relacionadas à NF:****Medicamentos em uso:****Atividade física regular:** () Não () Sim / Qual e intensidade:**Crescimento e desenvolvimento:****Desempenho escolar:****Avaliação da sexualidade (libido, medo, vergonha, relacionamentos)****Exame físico:**

Peso:	Kg	Percentil:	
Estatura:	cm	Percentil:	
IMC:		Classificação:	
Perímetro cefálico:	cm	Percentil:	
PA: deitado:	mmHg	PA sentado:	mmHg
FC:	bpm	FR:	irpm
Tipo da Pele (Fitzpatrick):		I	II III IV V VI

Manchas café com leite: (___) Não (___) Sim

Número aproximado:

Tamanho:

Idade do aparecimento:

Falsas efélides: () Não () Sim Onde?

Neurofibromas: () Não () Sim / Número:

Idade do aparecimento:

Neurofibroma plexiforme: () Não () Sim/ Número:

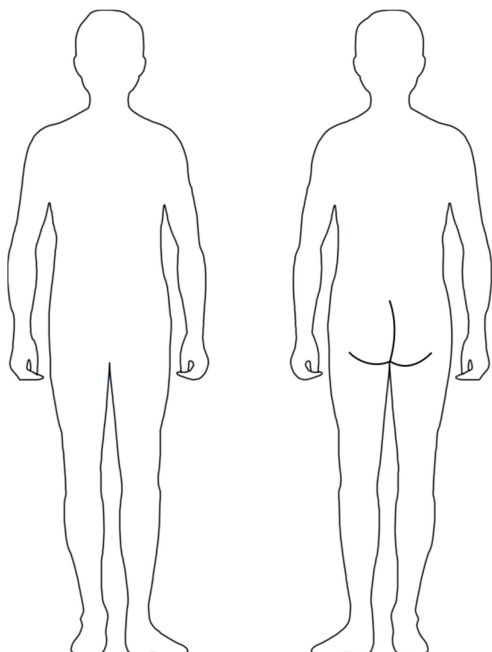
Sintomático: () Não () Sim Idade do aparecimento:

Hipertricose: Não () Sim () - Local:

Fotografias: Não () Sim ()

Se sim, tentar fotografar todas as lesões e assinar termo de consentimento.

Se não, descrever os locais das lesões:



M = manchas café com leite

M = manchas café com leite

E = efélides

O = neurofibromas

X = plexiforme

D = Displasia

Displasia óssea: Não Sim Não sabe

Esfenóide () Tíbia ()

Escoliose: () Não () Sim Idiopática () Distrófica ()

Assimetria: () Não () Sim / Localização:

Hipotonia: () Não () Sim / Grupo muscular acometido:

Força muscular

Data	Força 1	Força 2	Força 3
Antebraço D Perímetro ()			
Antebraço E -Perímetro ()			

Oftalmologia:

Última consulta com oftalmologista:

Diminuição da acuidade visual? Não Sim Idade do aparecimento

Não sabe

Nódulos de Lisch? Não Sim Idade do aparecimento

Não sabe

Glioma óptico? Não Sim Idade do aparecimento

Não sabe

Proptose? Não Sim Idade do aparecimento

Não sabe

Catarata? Não Sim Idade do aparecimento

Não sabe

Estrabismo? Não Sim Idade do aparecimento

Não sabe

Ptose palpebral: Sim () Não (): Bilateral?

Aparelho cardiovascular:

Alteração da ausculta cardíaca: () Não () Sim

Se sim: () Sopro sistólico () Sopro diastólico / Outras:

Características:

Localização:

Aparelho respiratório:

Aparelho digestivo:

Alterações cognitivas perceptíveis ao primeiro exame? Não Sim Tipo:

Alterações da fala perceptíveis ao primeiro exame? Não Sim Tipo:

Classificação da gravidade (assinale um X na mais adequada, indicando os achados)

Mínima	MCL, nódulos de Lisch, Menos de 100 neurofibromas. Não aparenta a doença quando vestido
Leve	Mais de 100 neurofibromas, Distúrbios da puberdade, baixa estatura, macrocrania, problemas ortopédicos leves, Dificuldades de aprendizagem, distúrbios da voz e da fala, hipotonia muscular, Cefaleia crônica. Aparenta pouco a doença quando vestido
Moderada	Neurofibroma plexiforme, Convulsões controladas, Pseudoartrose, Hipertensão, Escoliose Aparenta a doença de relance.
Grave	Problemas de saúde causando incapacitação, Intervenções cirúrgicas frequentes, retardo mental, Tumores intracranianos e espinhais, hidrocefalia, feocromocitoma, Malignização, hipertrofias localizadas progressivas, Convulsões não controladas. Visibilidade imediata

Plano de cuidados	Assinalar
Entrega da cartilha "Entendendo a Neurofibromatose"	
Esclarecimento de dúvidas relativas à neurofibromatose.	
Aconselhamento genético	
Busca ativa de familiares possíveis portadores da neurofibromatose	
Controle dos níveis de pressão arterial	
Solicitação de avaliação pela Oftalmologia	
Solicitação de avaliação pela Psicologia	
Solicitação de avaliação pela Neurologia	
Encaminhamento para exérese de neurofibroma	
Solicitação de avaliação pela Fisioterapia	
Solicitação de avaliação pela Fonoaudiologia	
Outras especialidades:	

Condutas

Retorno marcado para: / /

Profissionais que atenderam

--

Anexo B

Protocolo para teste de caminhada de 6 minutos do Laboratório de Função Pulmonar do HC-UFMG

Anexo C

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **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:

- 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.

1 a. 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
2 a. 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
3 a. 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.		
4 a. 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

Anexo D

APROVAÇÃO DO COEP/UFMG

