

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à
Saúde do Adulto

ESTUDO DO GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO E TOTAL
EM INDIVÍDUOS COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 E SUA
CORRELAÇÃO COM FORÇA MUSCULAR, COMPOSIÇÃO
CORPORAL E CONSUMO ALIMENTAR

Márcio Leandro Ribeiro de Souza

BELO HORIZONTE

2018

Márcio Leandro Ribeiro de Souza

**ESTUDO DO GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO E TOTAL
EM INDIVÍDUOS COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 E SUA
CORRELAÇÃO COM FORÇA MUSCULAR, COMPOSIÇÃO
CORPORAL E CONSUMO ALIMENTAR**

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 Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Ciências Clínicas

Orientador: Prof. Dr. Nilton Alves de Rezende

Co-orientadora: Profa. Dra. Ann Kristine Jansen

BELO HORIZONTE

2018

S731e Souza, Márcio Leandro Ribeiro de.
Estudo do gasto energético de repouso e total em indivíduos com neurofibromatose Tipo 1 e sua correlação com força muscular, composição corporal e consumo alimentar [manuscrito]. / Márcio Leandro Ribeiro de Souza. -- Belo Horizonte: 2018.
194f. : il.
Orientador: Nilton Alves de Rezende.
Coorientador: Ann Kristine Jansen.
Área de concentração: Saúde do Adulto.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Neurofibromatose 1. 2. Nutrição em Saúde Pública. 3. Absorciometria de Fóton. 4. Composição Corporal. 5. Consumo de Alimentos. 6. Calorimetria Indireta. 7. Força Muscular. 8. Dissertações Acadêmicas. I. Rezende, Nilton Alves de. II. Jansen, Ann Kristine. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.
NLM: QZ 380



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITORA

Sandra Regina Goulart Almeida

VICE-REITORA

Alessandro Fernandes Moreira

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Fábio Alves da Silva Júnior

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Mário Fernando Montenegro Campos

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Humberto José Alves

VICE-DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Alamanda Kfoury Pereira

COORDENADOR GERAL DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Tarcizo Afonso Nunes

SUBCOORDENADOR GERAL DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Eli Iola Gurgel Andrade

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Valéria Maria Augusto

**COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

Sarah Teixeira Camargos

Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Gilda Aparecida Ferreira

Eduardo Garcia Vilela

Paulo Caramelli

Suely Meirelles Rezende

Letícia Lemos Jardim (discente)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO
ADULTO



FOLHA DE APROVAÇÃO


**ESTUDO DO GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO E TOTAL EM INDIVÍDUOS
COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 E SUA CORRELAÇÃO COM FORÇA
MUSCULAR, COMPOSIÇÃO CORPORAL E CONSUMO ALIMENTAR**

MÁRCIO LEANDRO RIBEIRO DE SOUZA


Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

Aprovada em 11 de julho de 2018, pela banca constituída pelos membros:



Prof. Nilton Alves de Rezende - Orientador
UFMG


Prof. Ann Kristine Jansen - Coorientadora
UFMG


Prof. Henrique Oswaldo da Gama Torres
UFMG


Prof. Simone de Vasconcelos Generoso
UFMG


Prof. Josefina Bressan
UFV


Prof. Luiz Guilherme Darrigo Júnior
USP-RP

Belo Horizonte, 11 de julho de 2018.

DEDICATÓRIA

*À minha mãe pelo carinho, amor
e participação em cada etapa da minha vida. Te amo.*

*À minha irmã, pela compreensão, amizade
e carinho de sempre. Te amo.*

*Ao meu pai (in memoriam),
pelo exemplo e pela educação. Saudades enorme.*

AGRADECIMENTOS

*Ao professor **Dr. Nilton Alves de Rezende**, por todo o conhecimento transmitido, pela orientação primorosa e pela confiança ao longo de todo esse processo.*

*À professora **Dra. Ann Kristine Jansen**, por todos os ensinamentos e discussões sobre Nutrição, importantes para a minha trajetória acadêmica e profissional.*

*Aos dois, **Dr. Nilton e Dra. Ann**, muito obrigado por me mostrarem o que é ser um bom orientador, que te instiga a buscar conhecimento, sem oferecer nada pronto, apenas norteando essa busca. Levarei esses ensinamentos como inspiração para minha vida acadêmica.*

*À amiga **Aline Stangherlin Martins**, pela amizade e colaboração não restrita a essa pesquisa, mas também em todos os outros projetos desde o meu mestrado.*

*À aluna **Darlene Larissa de Souza Vilela**, por toda ajuda valiosa nessa pesquisa durante a sua iniciação científica.*

*Ao professor **Dr. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues**, por todas as contribuições valiosas na discussão dos resultados dessa tese e pelo convite para conhecer a NF1 em 2011, e descobrir que temos um caminho longo, mas cheio de oportunidades, na busca por conhecimentos que possam colaborar com o entendimento da doença.*

*A todos os amigos do Centro de Referência em Neurofibromatoses, em especial à **Pollyanna Barros Batista, Carla Menezes da Silva, Juliana Ferreira de Souza e Luiza de Oliveira Rodrigues**, pela parceria e momentos agradáveis em nossas reuniões, discussões, encontros e viagens para congressos.*

*Aos **pacientes com NF1 e seus familiares**, pela disponibilidade em participar. Vocês foram peças fundamentais para a realização dessa pesquisa. Vocês me motivam a querer estudar cada vez mais os aspectos nutricionais na NF1. Obrigado.*

Aos **voluntários do grupo controle**, em sua maioria familiares e amigos dos pacientes com NFI, que prontamente se mostraram dispostos a ajudar na busca por informações que contribuam para uma melhor qualidade de vida aos pacientes com a doença.

À professora **Dra. Maria Isabel Toulson Davisson Correia e todo o seu grupo de pesquisa**, pela gentileza em ceder o calorímetro, realizar um treinamento e disponibilizar a sala no Hospital das Clínicas da UFMG para a realização da coleta de dados.

À professora **Dra. Adriana Maria Kakehasi**, pela gentileza em ceder e realizar pessoalmente os exames de densitometria da pesquisa, além de todo os conhecimentos transmitidos, e que muito enriqueceram essa pesquisa.

Às professoras **Dra. Josefina Bressan, Dra. Maria Isabel Toulson Davisson Correia e Dra. Juliana Ferreira de Souza**, por todas as contribuições valiosas na qualificação desse doutorado.

Aos **funcionários do Hospital das Clínicas e do Instituto Jeny de Andrade Faria**, em especial à funcionária **Socorro da Densitometria**, que sempre quando acionados, estavam prontos para colaborar e resolver qualquer problema.

Ao **Sérgio, amigos e familiares**, pelo incentivo e apoio, e por compreenderem os meus momentos de ausência.

À **CAPES**, pelo apoio financeiro, importante para essa jornada acadêmica.

A **todos** que, direta ou indiretamente, colaboraram com essa pesquisa, meu muito obrigado. Nessa vida não fazemos nada sozinhos. Obrigado por fazerem parte desse momento tão especial.

*“Sei que o meu trabalho é uma gota no oceano,
mas sem ele, o oceano seria menor”*

Madre Tereza de Calcutá

RESUMO

Introdução: A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética, autossômica dominante, que se caracteriza principalmente por alterações neurocutâneas, mas com acometimento multissistêmico. Embora as manifestações clínicas da NF1 estejam bem documentadas, os aspectos nutricionais começaram a ser estudados recentemente. Estudo anterior realizado com adultos com NF1 levantou hipóteses de alterações do gasto energético total (GET) e uma possível relação dessa variável com características do consumo alimentar e composição corporal.

Objetivo: Estudar o gasto energético de repouso (GER) e o GET em indivíduos com NF1, e suas relações com a composição corporal, força muscular e o consumo alimentar.

Casuística e métodos: Uma amostra de 26 indivíduos com NF1 (14 homens e 12 mulheres) com idades entre 18 e 45 anos foram comparados com 26 voluntários controles pareados por idade, sexo, índice de massa corporal (IMC) e nível de atividade física. Foram aferidos: peso, estatura e perímetros de braço e cintura. A composição corporal foi avaliada por meio da absorciometria de raios X de dupla energia (DXA). A densitometria do corpo inteiro, coluna e fêmur também forneceu a massa óssea e densidade mineral óssea (DMO) nessas regiões. O GER e o GET foram avaliados por meio da calorimetria indireta. A força muscular foi avaliada pelo teste de prensão manual usando um dinamômetro, e calculada como força muscular máxima (F_{max}) e força por unidade de área (F_{area}). Avaliou-se a ingestão alimentar por meio de um recordatório 24 horas e dois registros alimentares, totalizando três dias não consecutivos. Foram avaliados os seguintes constituintes da dieta: energia, proteína, lipídeos, colesterol, carboidrato, fibras, cálcio, magnésio, manganês, fósforo, ferro, sódio, potássio, cobre, zinco, tiamina, riboflavina, piridoxina, niacina, vitamina C, vitamina D, vitamina A e ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poli-insaturados, ácido linolênico e ácido linoleico. O percentual de gordura também foi avaliado por bioimpedância elétrica e por dobras cutâneas, e os resultados comparados com a avaliação por DXA (padrão-ouro). Equações preditivas de GER e GET foram também comparadas com a calorimetria indireta, também considerada o padrão-ouro.

Resultados: A idade média foi de $34,31 \pm 6,05$ e $32,92 \pm 6,14$ anos de idade nos grupos NF1 e controle, respectivamente ($P=0,316$). A estatura foi menor nos indivíduos com NF1 ($P=0,003$). Não houve diferenças no peso, IMC, perímetro da cintura, massa gorda, percentual de gordura e índice de gordura corporal. A massa magra apendicular ajustada pelo IMC foi menor no grupo NF1 ($P=0,048$). A massa óssea também foi menor no grupo NF1 ($P=0,046$) assim como a DMO do corpo total e da coluna ($P=0,036$ e $P=0,015$, respectivamente). Indivíduos com NF1 também

apresentaram redução da F_{\max} ($P=0,035$) e da F_{area} ($P=0,028$). O GER ajustado por peso ($P=0,046$), massa magra ($P=0,013$) e massa magra apendicular ($P=0,004$) foi maior, enquanto o quociente respiratório (QR) ($P=0,008$) foi menor na NF1. Os indivíduos com a doença oxidaram mais lipídios e menos carboidratos que o grupo controle ($P=0,011$ e $P=0,029$, respectivamente). Não houve diferenças no consumo alimentar de energia e macronutrientes. Dentre os micronutrientes, os indivíduos com NF1 consumiram menos cálcio, ferro e vitamina A, assim como consumiram mais sódio, ácidos graxos poli-insaturados e ácido linoleico. Na estratificação por sexo, as alterações observadas em gasto energético, composição corporal e força muscular aconteceram somente nas mulheres com NF1 comparadas ao grupo controle. Não houve diferença nesses aspectos entre os homens. Os valores de GER e GET se correlacionaram negativamente com o percentual de gordura, e positivamente com as variáveis antropométricas (peso, estatura, IMC e perímetro da cintura, superfície corporal), com as variáveis de composição corporal (massa magra, massa apendicular e massa magra apendicular ajustada por IMC), com as variáveis ósseas (massa óssea e DMO do corpo total), com as variáveis de força (F_{\max} e F_{area}). Não houve correlação de GER e GET com massa gorda, índice de gordura corporal e com variáveis do consumo alimentar (energia e macronutrientes). A análise de regressão demonstrou que a massa magra foi a variável que mais influenciou o GER na NF1. Na comparação de métodos, todas as equações preditivas usando dobras cutâneas subestimaram o percentual de gordura e apenas a equação de Sun e colaboradores usando a bioimpedância elétrica se aproximou mais do percentual de gordura avaliado na DXA. Todas as oito equações de GER subestimaram essa variável quando comparados com a calorimetria indireta, e somente a equação de 35 kcal/kg/dia aproximou-se do GET desse estudo.

Conclusões: Os indivíduos com NF1 apresentam GER ajustado por peso ou massa magra ou massa magra apendicular aumentado comparado ao grupo controle. Os voluntários com NF1 nessa pesquisa apresentam menor massa magra apendicular ajustada por IMC e menor força muscular máxima, o que pode indicar uma sarcopenia precoce nessa população. As mulheres com NF1 respondem diferente a essas alterações. Os resultados dessa pesquisa permitem concluir que os indivíduos com NF1 apresentam alterações no metabolismo energético. Os mecanismos dessas alterações no GER e na utilização de substratos energéticos, como lipídios e carboidratos, precisam ser investigados em estudos futuros.

Descritores: neurofibromatose tipo 1; nutrição; composição corporal; absorciometria; calorimetria indireta; força muscular

ABSTRACT

Introduction: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetic disease, autosomal dominant, which is mainly characterized by neurocutaneous changes, but may also have multisystemic involvement. Although the clinical manifestations of NF1 are well documented, nutritional aspects have begun to be studied recently. A previous study with NF1 adults raised hypothesis of changes in total energy expenditure (TEE) and a possible relationship with food consumption and body composition.

Objective: To study the resting energy expenditure (REE) and TEE in individuals with NF1 and their relationships with body composition, muscle strength and dietary intake.

Methods: A sample of 26 individuals with NF1 (14 men and 12 women) aged 18-45 years old were compared to 26 control volunteers matched for age, sex, body mass index (BMI), and physical activity level. Weight, height and circumferences (arm and waist) were measured. Body composition was assessed by dual energy X-ray absorptiometry (DXA). The densitometry of the whole body, spine and femur also provided bone mass and bone mineral density (BMD) in these regions. REE and TEE were evaluated by indirect calorimetry. The muscle strength was evaluated by the handgrip test using a dynamometer, and calculated as maximum muscle strength (Fmax) and per unit area (Farea). Food intake were evaluated through one day 24h-recall and two days food records (three nonconsecutive days). The following diet constituents were investigated: energy, protein, lipid, cholesterol, carbohydrates, fiber, calcium, magnesium, manganese, phosphorus, iron, sodium, potassium, copper, zinc, thiamine, riboflavin, pyridoxine, niacin, vitamin C, vitamin D, vitamin A, and saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids, linoleic acid and linolenic acid. The body fat percentage were also evaluated by bioelectrical impedance and skinfolds thickness, and the results were compared to DXA (gold standard method). Predictive equations of REE and TEE were compared to indirect calorimetry, also considered the gold standard method for this evaluation.

Results: The mean age was 34.31 ± 6.05 and 32.92 ± 6.14 years old in the NF1 and control groups, respectively ($P=0.316$). Stature was lower in individuals with NF1 ($P=0.003$). There were no differences in weight, BMI, waist circumference, fat mass, body fat percentage and body fat index. Appendicular lean mass adjusted by BMI was lower in the NF1 group ($P=0.048$). Bone mass was also lower in the NF1 group ($P=0.046$) as well as total body and spine BMD ($P=0.036$ and $P=0.015$, respectively). Individuals with NF1 also presented reduction of Fmax ($P=0.035$) and Farea ($P=0.028$). The adjusted REE by weight ($P=0.046$), lean mass ($P=0.013$) and appendicular lean mass ($P=0.004$) was higher, while the respiratory quotient (QR) ($P=0.008$) was lower in NF1. Individuals with NF1 oxidized more lipids and less

carbohydrates than control group ($P=0.011$ and $P=0.029$, respectively). There were no differences in energy and macronutrients intake. Among micronutrients, individuals with NF1 consumed less calcium, iron and vitamin A, as well as consumed more sodium, polyunsaturated fatty acids and linoleic acid. In gender stratification, the observed changes in energy expenditure, body composition and muscle strength occurred only in women with NF1 compared to the control group. There was no difference in these aspects among men. The values of REE and TEE correlated negatively with body fat percentage, and positively with anthropometric variables (weight, height, BMI, waist circumference and body surface), with body composition variables (lean mass, appendicular lean mass), with the bone variables (bone mass and total body BMD), with the strength variables (Fmax and Farea). There was no correlation of REE and TEE with fat mass, body fat index and food intake variables (energy and macronutrients). Regression analysis showed that lean mass was the variable that most influenced REE in NF1. In the methods comparison, all predictive equations using skinfolds underestimated the percentage of fat in NF1 individuals, and only the equation of Sun and collaborators using the bioelectrical impedance approached more than the body fat percentage evaluated by DXA. All eight equations of REE underestimated this value compared to indirect calorimetry, and only the equation using 35kcal/kg/day approached the TEE of this study.

Conclusions: Individuals with NF1 have an increased REE adjusted by weight or lean mass or appendicular lean mass compared to the control group. The NF1 group in this study have lower lean mass adjusted for BMI and lower maximal muscle strength, which may indicate early sarcopenia in this population. Women with NF1 respond differently to these changes. The results of this study allow us to conclude that individuals with NF1 present alterations in energy metabolism. The mechanisms of these changes in REE and the use of energy substrates, such as lipids and carbohydrates, need to be investigated in further studies.

Keywords: neurofibromatosis type 1; nutrition; body composition; dual energy x-ray absorptiometry (DXA); indirect calorimetry; muscle strength

LISTA DE ABREVIATURA E SÍMBOLOS

<	- Menor que
≤	- Menor e igual que
>	- Maior que
≥	- Maior e igual que
±	- Mais ou menos
Σ	- Somatório
25-OH-D3	- 25 hidroxí-vitamina D3
AI	- <i>Adequate Intake</i>
AGCL	- Ácido graxo de cadeia longa
AGCM	- Ácido graxo de cadeia média
AMB	- Área Muscular do Braço
AMDR	- <i>Acceptable Macronutrients Distribution Range</i>
ASHT	- <i>American Society of Hand Therapists</i>
ASPEN	- <i>American Society of Parenteral and Enteral Nutrition</i>
ATP	- Adenosina trifosfato
BIA	- Bioimpedância elétrica
CAPES	- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
cm	- Centímetros
CPT1	- Carnitina palmitoil-transferase 1
CO₂	- Gás carbônico
COEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CRNF-MG	- Centro de Referência em Neurofibromatoses de Minas Gerais
DC	- Dobras cutâneas
DeC	- Densidade Corporal
DHA	- Ácido docosaenoico
DMO	- Densidade mineral óssea
DMS	- Diferença mínima significativa
dL	- Decilitros
DP	- Desvio-padrão
DRI	- <i>Dietary Reference Intake</i>

DXA	- Absorciometria com raios X de dupla energia
EAR	- <i>Estimated Average Requirements</i>
EER	- <i>Estimated Energy Requirements</i>
ERK	- <i>Extracellular signal-regulated kinases</i>
ESPEN	- <i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
ETA	- Efeito térmico dos alimentos
EUA	- Estados Unidos da América
FAF	- Fator atividade física
FAS	- Ácido graxo sintase
FATP4	- Proteína de transporte de ácido graxo 4
F_{area}	- Força muscular por unidade de área
F_{max}	- Força muscular máxima
FGF21	- Fator de crescimento de fibroblasto 21
FNIH	- <i>Foundation for the National Institute of Health</i>
g	- Gramas
G%	- Percentual de gordura
GDP	- Guanina difosfato
GEF	- <i>Guanine exchange factor</i>
GER	- Gasto energético de repouso
GET	- Gasto energético total
GH	- Hormônio do crescimento
GHS	- Receptor secretagogo de hormônio do crescimento
GTP	- Guanina trifosfato
HC	- Hospital das Clínicas
HOMA-AD	- <i>Homeostasis Model Assessment Adiponectin</i>
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	- Intervalo de confiança 95%
IGC	- Índice de gordura corporal
IGF1	- Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IGF2	- Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2
IMC	- Índice de massa corporal
IMMA_{IMC}	- Índice de massa magra apendicular ajustado pelo IMC
IPAQ	- <i>International Physical Activity Questionnaire</i>

IOM	- <i>Institute of Medicine</i>
ISCD	- <i>The International Society for Clinical Densitometry</i>
Kcal	- Quilocalorias
KDa	- Quilodalton
kg	- Quilogramas
kg/m²	- Relação entre quilogramas e metros quadrados
kHz	- Quilohertz
L	- Litros
m	- Metros
MAPK	- <i>Mitogen-activated protein kinases</i>
MCL	- Manchas cor de café-com-leite
mg	- Miligramas
mcg	- Microgramas
MG	- Massa gorda
min	- Minutos
min-max	- Mínimo-máximo
mL	- Mililitros
MLG	- Massa livre de gordura
mm	- Milímetros
MMA	- Massa magra apendicular
mTOR	- <i>Mammalian target of rapamycin</i>
N	- Newton
ng	- Nanograma
NF	- Neurofibromatoses
NF1	- Neurofibromatose tipo 1
Nf1^{-/-}	- Nf1 deficiente
Nf1^{+/-}	- Nf1 haploinsuficiente
NF2	- Neurofibromatose tipo 2
NIH	- <i>National Institute of Health</i>
O₂	- Gás oxigênio
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PB	- Perímetro do Braço
PC	- Perímetro da cintura

PFT	- Proteína farnesil-transferase
PI3K	- Fosfatidil-inositol-3-quinase
PTH	- Paratormônio
QFA	- Questionário de Frequência Alimentar
QI	- Quociente de Inteligência
QR	- Quociente respiratório
R	- Resistência
R24h	- Recordatório 24 horas
RA	- Registro Alimentar
RAF	- Proto-oncogene serina/treonina proteína quinase
RDA	- <i>Recommended Dietary Allowance</i>
REE	- <i>Resting energy expenditure</i>
SC	- Superfície corporal
SCH	- Schwannomatose
SPSS	- <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TACO	- Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEE	- <i>Total energy expenditure</i>
TMBNP	- Tumor maligno da bainha do nervo periférico
TMB	- Taxa metabólica basal
TSH	- Hormônio tireoestimulante
UL	- <i>Tolerable Upper Intake Level</i>
UFMG	- Universidade Federal de Minas Gerais
USDA	- <i>United States Department of Agriculture</i>
VCO₂	- Volume de gás carbônico produzido
VET	- Valor energético total
VO₂	- Volume de oxigênio consumido
vs	- Versus
X_c	- Reactância
w3	- Ácido linolênico (ômega 3)
w6	- Ácido linoleico (ômega 6)
WHO	- <i>World Health Organization</i>
Z	- Impedância elétrica

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Mecanismo de ação da proteína neurofibromina	33
FIGURA 2: Imagens das lesões que constituem critérios diagnósticos para a NF1	35
FIGURA 2A: Manchas café-com-leite no abdome	35
FIGURA 2B: Efélides-símiles axilares	35
FIGURA 2C: Neurofibromas cutâneos e subcutâneos	35
FIGURA 2D: Neurofibroma plexiforme	35
FIGURA 2E: Glioma óptico à esquerda	35
FIGURA 2F: Nódulos de Lisch	35
FIGURA 2G: Displasia do esfenóide à esquerda	35
FIGURA 2H: Displasia da tíbia	35
FIGURA 3: Lesões cutâneas na NF1	36
FIGURA 3A: Manchas cor de café-com-leite	36
FIGURA 3B: Efélides-símiles axilares e duas MCL	36
FIGURA 3C: Neurofibromas discretos	36
FIGURA 3D: Lesões cutâneas pigmentadas diagnosticadas erroneamente como MCL e efélides em um paciente não acometido pela NF1	36
FIGURA 4: Delineamento do estudo	66
FIGURA 5A: Aparelho de densitometria Discovery W Hologic®	74
FIGURA 5B: Posicionamento do voluntário no exame de corpo total	74
FIGURA 6: Aparelho de BIA tetrapolar modelo Quantum II®	76
FIGURA 7: Posicionamento dos eletrodos durante exame de BIA	77
FIGURA 8: Posicionamento dos voluntários nos exames de densitometria	79
FIGURA 8A: Exame de coluna	81
FIGURA 8B: Exame de fêmur	81
FIGURA 9: Anatomia do fêmur (vista anterior)	82
FIGURA 10: Calorímetro Quark RMR® e sistema Canopy	83
FIGURA 11: Dinamômetro JAMAR®	87
FIGURA 12: Medida da força máxima de preensão manual e área de secção transversal	88

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Critérios para o diagnóstico da NF1	34
QUADRO 2: Tamanho amostral mínimo para cada um dos grupos	67
QUADRO 3: Classificação de adultos de acordo com o IMC	73
QUADRO 4: Classificação do percentual de gordura segundo Bray	75
QUADRO 5: Equações preditivas de massa livre de gordura através da BIA	78
QUADRO 6: Equações preditivas de Densidade Corporal através das dobras cutâneas	79
QUADRO 7: Fator atividade física proposto pelas DRI	84
QUADRO 8: Equações preditivas de GER e GET	86

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Características gerais da população do estudo	93
TABELA 2: Nível de atividade física da população do estudo	94
TABELA 3: Parâmetros laboratoriais dos voluntários da pesquisa	94
TABELA 4: Antropometria e composição corporal avaliada pela DXA	96
TABELA 5: Antropometria e composição corporal avaliada pela DXA, por sexo	97
TABELA 6: Características ósseas por meio da densitometria	98
TABELA 7: Características ósseas por meio da densitometria, por sexo	99
TABELA 8: Força muscular na população do estudo	100
TABELA 9: Força muscular na população do estudo, por sexo	100
TABELA 10: Calorimetria indireta	101
TABELA 11: Calorimetria indireta, por sexo	102
TABELA 12: Gasto Energético Total diário calculado	103
TABELA 13: Gasto Energético Total diário calculado, por sexo	104
TABELA 14: Ingestão e categorização dos voluntários quanto ao consumo de energia e macronutrientes	106
TABELA 15: Ingestão dos voluntários quanto ao consumo de energia e macronutrientes, sexo masculino	106
TABELA 16: Ingestão dos voluntários quanto ao consumo de energia e macronutrientes, sexo feminino	107
TABELA 17: Consumo mediano de fibras, vitaminas, minerais, colesterol e ácidos graxos dos voluntários da pesquisa	107
TABELA 18: Consumo mediano de fibras, vitaminas, minerais, colesterol e ácidos graxos dos voluntários da pesquisa, por sexo	108
TABELA 19: Correlação entre as variáveis de antropometria, composição corporal, força e consumo alimentar com os valores de GER avaliados na calorimetria indireta e os valores de GET da pesquisa, considerando todos os indivíduos do estudo	109
TABELA 20: Correlação entre as variáveis de antropometria, composição corporal, força e consumo alimentar com os valores de GER avaliados na calorimetria indireta e os valores de GET da pesquisa, agrupados por grupos	110
TABELA 21: Variáveis que influenciaram de forma significativa o GER no grupo NF1 de acordo com o modelo final de regressão linear múltipla hierárquica	111

TABELA 22: Variáveis que influenciaram de forma significativa o GER no grupo controle de acordo com o modelo final de regressão linear múltipla hierárquica	112
TABELA 23: Percentual de gordura e diferença entre a DXA e equações preditivas para bioimpedância elétrica e dobras cutâneas no grupo NF1	113
TABELA 24: Percentual de gordura comparando a DXA e as equações preditivas para a bioimpedância elétrica e as dobras cutâneas no grupo NF1, por sexo	114
TABELA 25: Adequação entre o percentual de gordura avaliado pela DXA e pelas equações preditivas no grupo NF1	115
TABELA 26: Gasto energético de repouso e diferença entre a calorimetria indireta e as equações preditivas no grupo NF1	116
TABELA 27: Adequação entre o GER aferido pela calorimetria indireta e as equações preditivas no grupo NF1	116
TABELA 28: GER comparando a calorimetria indireta e as equações preditivas no grupo NF1, por sexo	117
TABELA 29: Gasto energético total e diferença entre o GET desse estudo e as equações preditivas no grupo NF1	117
TABELA 30: Adequação entre as equações preditivas e o GET calculado desse estudo no grupo NF1	118
TABELA 31: Gasto energético total calculado e as equações preditivas no grupo NF1, por sexo	118

SUMARIO

BREVE HISTÓRICO PESSOAL	25
1. INTRODUÇÃO	28
1.1. Hipóteses	30
1.1.1. Hipóteses nulas	30
1.1.2. Hipóteses alternativas	30
2. REFERENCIAL TEÓRICO	31
2.1. Neurofibromatoses	31
2.2. Neurofibromatose Tipo 1	31
2.2.1. Prevalência	33
2.2.2. Diagnóstico	34
2.2.3. Manifestações clínicas mais comuns	35
2.3. Nutrição na NF1	39
2.4. Avaliação do gasto energético total e de repouso	40
2.4.1. Avaliação do GET e GER na NF1	44
2.5. Avaliação antropométrica e composição corporal	45
2.5.1. Avaliação antropométrica e composição corporal na NF1	49
2.6. Avaliação das características ósseas	53
2.6.1. Avaliação das características ósseas na NF1	55
2.7. Avaliação da força muscular	57
2.7.1. Avaliação da força muscular na NF1	58
2.8. Avaliação do consumo alimentar	61
2.8.1. Avaliação do consumo alimentar na NF1	63
3. OBJETIVO	65
3.1. Objetivo geral	65
3.2. Objetivos específicos	65
4. POPULAÇÃO E MÉTODOS	66
4.1. Delineamento do estudo	66
4.2. Casuística	67
4.3. População estudada – inclusão, exclusão e recrutamento	67
4.3.1. Grupo NF1	67
4.3.1.1. Critérios de inclusão	68

4.3.1.2.	Critérios de exclusão	68
4.3.2.	Grupo Controle	69
4.3.2.1.	Critérios de inclusão	69
4.3.2.2.	Critérios de exclusão	69
4.4.	Aspectos éticos	70
4.5.	Variáveis do estudo	70
4.5.1.	Exames bioquímicos para critérios de exclusão	70
4.5.1.1.	Estratégia complementar aos exames	70
4.5.2.	Avaliação nutricional individual	71
4.5.3.	Anamnese	71
4.5.3.1.	Nível habitual de atividade física	72
4.5.4.	Antropometria	72
4.5.5.	Composição corporal	74
4.5.5.1.	Absorciometria com raios X de dupla energia	74
4.5.5.2.	Bioimpedância elétrica	76
4.5.5.3.	Dobras cutâneas	78
4.5.6.	Características ósseas	80
4.5.7.	Calorimetria indireta e gasto energético	82
4.5.7.1.	Equações preditivas de GER e GET	85
4.5.8.	Força muscular	87
4.5.9.	Ingestão alimentar	88
4.6.	Análise estatística	90
5.	RESULTADOS	92
5.1.	Características gerais da população	92
5.2.	Exames bioquímicos	94
5.3.	Antropometria e composição corporal	95
5.4.	Características ósseas	98
5.5.	Força muscular	100
5.6.	GER e GET	101
5.7.	Consumo alimentar	105
5.8.	Análise de correlação	109
5.9.	Análise de regressão	111
5.10.	Comparação de métodos	112

5.10.1. Comparação entre métodos de avaliação do percentual de gordura	113
5.10.2. Comparação entre métodos de avaliação do GET e do GER	116
6. DISCUSSÃO	119
6.1. Diferenças no gasto energético de repouso	119
6.2. Diferenças no gasto energético total	127
6.3. Diferenças na utilização de substratos energéticos	128
6.4. Diferenças na composição corporal e força muscular	130
6.5. Diferenças nas características ósseas e consumo alimentar	135
6.6. Diferenças na comparação de métodos de avaliação do percentual de gordura	138
6.7. Diferenças na comparação de métodos de avaliação do GET e GET	139
6.8. Importância e limitações do estudo	141
7. CONCLUSÕES	143
REFERENCIAS	145
ANEXO A: Aprovação no comitê de ética	170
ANEXO B: Trabalhos como apresentação oral na NF Conference 2017	177
APENDICE A: Protocolo de avaliação nutricional	179
APENDICE B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Grupo NF1	182
APENDICE C: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Grupo Controle	183
APENDICE D: Recordatório 24 horas	184
APENDICE E: Registro Alimentar	185
APENDICE F: Análise de regressão para Gasto Energético de Repouso	187
APENDICE G: Gráficos Bland e Altman para métodos de avaliação do percentual de gordura, comparando os valores das equações preditivas com o valor obtido na DXA	191
APENDICE H: Gráficos Bland e Altman para métodos de avaliação do GER, comparando os valores das equações preditivas com o valor obtido na calorimetria indireta	193
APENDICE I: Gráficos Bland e Altman para métodos de avaliação do GET, comparando os valores das equações preditivas com o valor calculado nesse estudo	195

BREVE HISTÓRICO PESSOAL

Essa pesquisa representa um importante degrau em minha trajetória profissional. Desde a graduação sempre soube que gostava de duas áreas: a docência e a pesquisa, tanto que sempre busquei me preparar para isso. Na graduação, fui monitor em algumas disciplinas, pois via ali a oportunidade de estudar e ensinar. A imersão no mundo da pesquisa científica começou durante a iniciação científica, com uma pesquisa em microbiologia realizando a contagem de bactérias probióticas em alimentos funcionais comercializados em Belo Horizonte. A vontade de dar aulas era tão grande que fui professor de Ciências e Biologia na rede estadual para adquirir experiência docente.

Após formado, descobri outra paixão: os atendimentos nutricionais em consultório. Contribuir para a saúde das pessoas e para a prevenção de doenças torna a Nutrição uma das áreas mais lindas de se atuar, na qual sou bastante realizado atualmente. Mas essa atuação profissional não diminuiu o meu desejo de lecionar e o mestrado seria o próximo passo.

Foi então que conheci o Professor Dr. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues (Lor) que estava se desligando das pesquisas em Educação Física e me apresentou as neurofibromatoses (NF). Aquela palavra diferente, nunca vista por mim na Nutrição e que em um primeiro momento causou temor, também me instigou. Sempre gostei de desafios e vi ali a oportunidade de contribuir em uma área até então desconhecida: os aspectos nutricionais na neurofibromatose Tipo 1 (NF1).

Recordo-me do meu receio em fazer uma pesquisa em uma doença rara, com a qual teria pouco contato ao longo da minha vida profissional, e do Prof. Lor dizendo que o mestrado não precisa ser necessariamente na área que você vai atuar na sua profissão. “O mestrado serve para lhe preparar como pesquisador”, dizia ele.

Comecei a acompanhar o atendimento no Centro de Referência em Neurofibromatoses (CRNF-MG) no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Nesse momento conheci o Professor Dr. Nilton Alves de

Rezende, que prontamente aceitou ser meu orientador. Não conhecíamos nada sobre nutrição nas neurofibromatoses e nossa ideia inicial foi estudar anemia ferropriva na NF1. Fiz uma revisão de prontuários, mandamos trabalhos para congressos, mas foi então que tivemos uma reunião e vimos que não adiantava querer fazer investigações aprofundadas ou intervenções sem conhecer a base. Não sabíamos nem como era a alimentação desses pacientes. Como podemos intervir sem conhecer o básico? Mais uma lição para minha trajetória: em pesquisas científicas, às vezes é preciso dar um passo atrás para que o seu campo de visão se amplie.

E como se ampliou. No mestrado fiz um levantamento descritivo de todas as etapas de uma avaliação nutricional completa, com anamnese, antropometria, exames bioquímicos, exame físico e ingestão alimentar. E foram exatamente as dúvidas geradas nessa pesquisa de mestrado que deram origem a essa atual pesquisa de doutorado.

No mestrado, eu precisava também de um suporte da Nutrição e foi então que conheci a Professora Dra. Ann Kristine Jansen, que prontamente aceitou ser co-orientadora em minha pesquisa de mestrado e no doutorado da também nutricionista Aline Martins. Formávamos ali, provavelmente, o primeiro grupo de Nutrição na NF1.

Desde o mestrado começamos a apresentar trabalhos de Nutrição no principal evento sobre neurofibromatoses, a conferência nos EUA da *Children's Tumor Foundation*. Sempre foi interessante observar o interesse dos pesquisadores de outros países nos aspectos ligados à Nutrição. Maior ainda foi o prazer ao vê-los colocar a Nutrição como uma das áreas que mereciam receber atenção nas pesquisas no encerramento da *NF Conference* em 2015. Todos os anos, desde 2014, enviamos algum pôster sobre aspectos nutricionais na doença.

Meu artigo do mestrado foi o primeiro estudo publicado sobre características nutricionais na NF1, avaliando a ingestão de nutrientes em indivíduos com a doença e publicado na *Nutrition*. E uma dúvida gerada nessa pesquisa sobre o consumo energético motivou a atual pesquisa de doutorado, na qual avalio o gasto energético

total e de repouso na NF1 e suas relações com a composição corporal, consumo alimentar e força muscular.

Esse doutorado também me enche de orgulho. Os resultados são instigantes e serão discutidos nessa tese. Em 2017, submetemos dois trabalhos apenas como pôster para a *NF Conference*, e fomos convidados para apresentação oral dos dois resumos. Agora em 2018, essa pesquisa também gerou dois resumos já submetidos para a conferência mundial que acontecerá em novembro em Paris.

O CRNF-MG tem um grupo de pesquisa multidisciplinar do qual me orgulho em fazer parte, com médicos, nutricionistas, fonoaudiólogos, psicólogos, entre outros. Cada área com pesquisas de bastante expressividade na comunidade científica. A cada reunião eu tenho mais certeza que podemos contribuir muito para levar qualidade de vida aos indivíduos com a doença, sempre atenciosos e dispostos a colaborar. Obrigado a todos os amigos que fiz ao longo desse período.

Nosso grupo de Nutrição já publicou artigos sobre consumo alimentar, composição corporal, controle glicêmico e sensibilidade à insulina na NF1. E muitos aspectos ainda precisam ser investigados. Espero que esse doutorado plante mais algumas sementes e gere mais dúvidas para outras pesquisas.

Hoje em dia, após cursar quatro pós-graduações *Lato-sensu*, mestrado e com a conclusão desse doutorado, e atuar como docente em cursos de pós-graduação em diferentes instituições, vejo que o meu receio lá em 2011 sobre as neurofibromatoses não fazia sentido. A minha escolha foi acertada. Meu muito obrigado aos Professores Nilton, Ann, Lor, aos pacientes e a todos os amigos do CRNF-MG por contribuírem tanto para a realização de mais esse sonho.

1. INTRODUÇÃO

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma das doenças genéticas humanas mais comuns e é causada por mutações herdadas ou novas no cromossomo 17, que resultam na disfunção de uma proteína supressora de crescimento de tumores, denominada neurofibromina. Suas manifestações mais comuns são as manchas cor de café-com-leite (MCL) e os neurofibromas cutâneos, que geralmente surgem na infância e adolescência, podendo ser acompanhados de alterações cognitivas, dificuldades de aprendizagem e alterações músculo-esqueléticas (KORF; RUBENSTEIN, 2005; GOTTFRIED *et al.*, 2006; RICCARDI, 2010; SOUZA, 2013; SOUZA *et al.*, 2013).

Embora as manifestações clínicas da NF1 estejam bem documentadas, os aspectos nutricionais começaram a ser estudados recentemente. Características antropométricas que podem ser usadas como indicadores do estado nutricional são encontradas em alguns estudos, como baixo peso, redução do índice de massa corporal (IMC), baixa estatura e macrocrania. Porém, os valores destas variáveis apresentam resultados discrepantes nos estudos (SZUDEK; BIRCH; FRIEDMAN, 2000; TROVO-MARQUI *et al.*, 2005; SOUZA *et al.*, 2009a; PETRAMALA *et al.*, 2012). Com relação à composição corporal, os resultados também são discrepantes e os poucos estudos que abordam essa temática utilizaram metodologias diferentes, como bioimpedância elétrica (BIA), dobras cutâneas (DC), entre outros (STEVENSON *et al.*, 2005; SOUZA, 2013; SOUZA *et al.*, 2016; MARTINS, 2017).

O estudo de Souza e colaboradores realizado anteriormente no CRNF-MG do Hospital das Clínicas da UFMG foi o primeiro estudo a avaliar o consumo de nutrientes em indivíduos com NF1. Essa pesquisa foi um estudo descritivo, transversal, apresentado como dissertação de mestrado, e realizado com 60 voluntários com NF1 (29 homens e 31 mulheres) com idade entre 18 e 64 anos, cujo objetivo foi avaliar o estado nutricional e o consumo alimentar nessa população (SOUZA *et al.*, 2015).

Os resultados dessa pesquisa mostraram que 71,7% dos voluntários com a doença consumiam calorias abaixo da necessidade estimada individualmente, o que

despertou interesse e representou a justificativa para a atual pesquisa (SOUZA *et al.*, 2015). Este estudo anterior calculou o gasto energético total (GET) através de uma equação preditiva e algumas hipóteses foram levantadas para explicar esse achado. Uma dessas hipóteses baseia-se na possibilidade de que essas equações preditivas comumente encontradas nos estudos científicos possam superestimar ou subestimar a real necessidade energética em indivíduos com NF1, já que foram desenvolvidas para uma população diferente. Além disso, considerando que indivíduos com NF1 são menores em tamanho (SOUZA *et al.*, 2009a; SOUZA *et al.*, 2016; MARTINS *et al.*, 2018) e podem apresentar redução da massa muscular (STEVENSON *et al.*, 2005; SOUZA *et al.*, 2016; MARTINS, 2017), a hipótese inicial é que o gasto energético em repouso (GER) nesses indivíduos pode ser menor, o que requer investigação (SOUZA *et al.*, 2015). O mecanismo destas alterações ainda é desconhecido, e não se sabe o papel dos hábitos alimentares e da nutrição nestes achados.

Assim, utilizando metodologias consideradas padrão-ouro para avaliação do GER e da composição corporal, o presente estudo pretende verificar as associações entre esse gasto energético de repouso e total com a composição corporal, força muscular e consumo alimentar. Trata-se de uma investigação inédita na doença, uma vez que não foram encontrados estudos que avaliassem o GER em indivíduos com NF1 usando a calorimetria indireta.

A falta de estudos sistematizados sobre os aspectos nutricionais na NF1 e a influência que o estado nutricional pode exercer na saúde e qualidade de vida dos indivíduos com essa doença, motivaram a realização desta investigação. Algumas hipóteses foram formuladas para a atual pesquisa:

1.1. Hipóteses

Para esta pesquisa, foram definidas as seguintes hipóteses:

1.1.1. Hipóteses nulas:

- a) Indivíduos com NF1 não apresentam GER e GET alterados quando comparados com controles saudáveis.
- b) Indivíduos com NF1 não apresentam composição corporal alterada (massa magra e massa gorda menores) quando comparados com controles saudáveis.
- c) Não existe correlação do GER e do GET com a composição corporal, força muscular e consumo alimentar nesses indivíduos.

1.1.2. Hipóteses alternativas:

- a) Indivíduos com NF1 apresentam GER e GET alterados quando comparados com controles saudáveis.
- b) Indivíduos com NF1 apresentam composição corporal alterada (massa magra e massas gorda menores) quando comparados com controles saudáveis.
- c) Existe correlação do GER e do GET com a composição corporal, força muscular e consumo alimentar nesses indivíduos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Neurofibromatoses

As neurofibromatoses (NF) constituem um grupo de doenças genéticas autossômicas dominantes com predisposição ao crescimento de múltiplos tumores (RODRIGUES *et al.*, 2014). As neurofibromatoses são de evolução progressiva e apresentam-se em três formas clínicas distintas: neurofibromatose tipo 1 (NF1), neurofibromatose tipo 2 (NF2) e schwannomatose (SCH). Os genes associados com cada uma destas doenças já são conhecidos, confirmando a etiologia distinta de cada forma (RICCARDI, 1999; KORF; RUBESTEIN, 2005; KORF, 2013; RODRIGUES *et al.*, 2014).

Estima-se que aproximadamente 80 mil brasileiros apresentam uma das formas de NF (RODRIGUES *et al.*, 2014). Essas três doenças têm em comum o surgimento de tumores benignos múltiplos no sistema nervoso, mas também podem provocar acometimentos sistêmicos em outros tecidos, como a pele e os ossos (KAUFMANN, 2008; KORF, 2013).

Nesta pesquisa, a abordagem será restrita à NF1, a forma mais prevalente na população.

2.2. Neurofibromatose Tipo 1

Em 1768, Arkenside descreveu o atendimento de um paciente com tumores fibrosos cutâneos disseminados pelo corpo, provavelmente portador de NF1, e que teria herdado a condição de seu pai (AKENSIDE, 1768). Porém somente em 1882, a NF1 foi descrita de forma quase completa por Friedrich Daniel von Recklinghausen. É caracterizada por uma anormalidade neuroectodérmica e por manifestações clínicas sistêmicas e progressivas, que podem comprometer a pele, sistema nervoso, ossos, olhos e outros sistemas (ANTÔNIO; GOLONI-BERTOLLO; TRÍDICO, 2013; KORF, 2013).

Embora sua evolução seja progressiva, a tendência é que também seja imprevisível. Essa doença é caracterizada por uma enorme variabilidade fenotípica, tanto entre indivíduos de famílias diferentes como entre indivíduos acometidos na mesma família (KORF, 2013; RODRIGUES *et al.*, 2014). A doença afeta todas as raças e ambos os sexos de forma indistinta (ANTÔNIO; GOLONI-BERTOLLO; TRÍDICO, 2013).

Em aproximadamente 50% dos casos, a doença é herdada de um dos pais, de forma autossômica dominante, com penetrância completa. Os outros 50% são mutações novas (FRIEDMAN, 1999; GUTMANN; WOOD; COLLINS, 1991; RODRIGUES *et al.*, 2014; GUTMANN *et al.*, 2017).

A NF1 é parte do grupo das chamadas Rasopatias, causadas por mutações em genes das vias RAS-MAPK (TORRES *et al.*, 2016). O gene NF1 localiza-se no cromossomo 17 (lócus 17q11.2) e codifica uma proteína citoplasmática constituída de 2818 aminoácidos e de peso molecular de 280kDa, chamada neurofibromina. É uma proteína multifuncional envolvida na regulação de diversas vias relacionadas ao crescimento e proliferação celular (Figura 1). A neurofibromina é expressa em todas as células, mas o nível de expressão é mais alto nos neurônios, células de *Schwann*, células da glia e leucócitos (ABRAMOWICZ; GOS, 2014). A NF1 é causada por mutações herdadas ou novas no cromossomo 17, que resultam em disfunção dessa proteína, o que permite o crescimento de tumores benignos e transformações malignas, como o tumor maligno da bainha do nervo periférico (TMBNP) (KORF; RUBENSTEIN, 2005; RICCARDI, 2010).

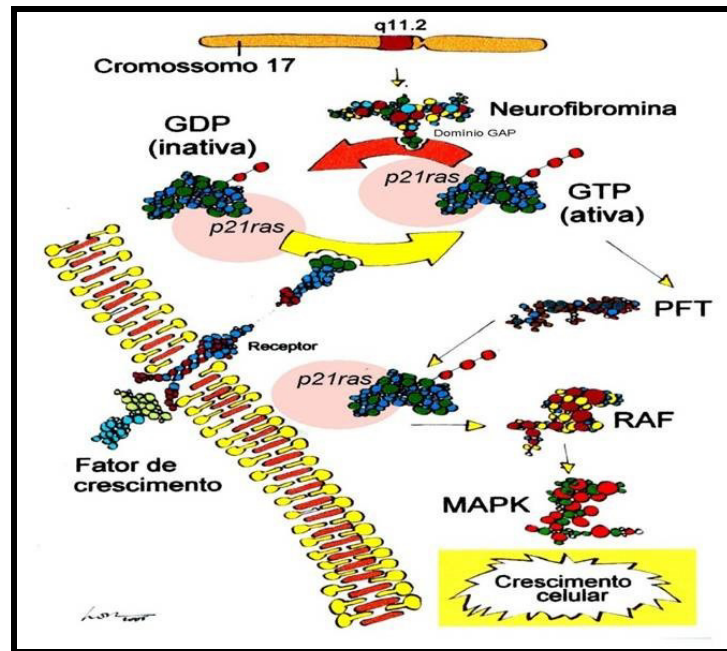


Figura 1 - Mecanismo de ação da proteína neurofibromina. Fatores estimulantes do crescimento alcançam receptores na membrana celular, ativando o GEF (em inglês, guanine exchange factor), o que ativa a GDP (guanine di-fosfate) para GTP (guanine tri-fosfate), liberando energia para ativar a *p21-ras*, 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 serina/treonina protein kinase), o que resulta na ativação da MAPK (mitogen-activated protein kinase), desencadeando a mitogênese. Outras vias de ação da *p21-ras* ativada (não representadas na figura) inibem a apoptose. O resultado geral é a proliferação celular.

Fonte: Desenho elaborado por LOR, adaptado de Gottfried *et al.*, 2006.

2.2.1. Prevalência

A NF1 é a mais prevalente dentre as três formas de NF, estimada em torno de 1/3.000 indivíduos (RADTKE *et al.*, 2007; KORF, 2013; GUTMANN *et al.*, 2017). Há certa variação na prevalência encontrada em diferentes estudos, de 1/2.000 a 1/7.800 indivíduos (DARRIGO-JUNIOR *et al.*, 2008), em função dos critérios diagnósticos que foram utilizados até o estabelecimento do Consenso para o diagnóstico de NF1 (NIH, 1987; NIH, 1988). Varia também entre os países como, por exemplo, 1 caso para cada 960 indivíduos em Israel até 1 caso para cada 7812 indivíduos na Rússia, o que pode ter relação com fatores que influenciam a ocorrência das mutações, como idade dos pais ou etnia, por exemplo (GUTMANN *et al.*, 2017).

2.2.2. Diagnóstico

No final da década de 80, Barker *et al.* (1987) e Seizinger *et al.* (1987) 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 (NIH, 1988), bem como estabeleceu os primeiros parâmetros para o acompanhamento dos indivíduos acometidos pelas doenças (GELLER; BONALUMI, 2004). Embora a maior parte dos critérios diagnósticos sejam mais frequentemente observados a partir de uma idade, como será visto posteriormente, aproximadamente 50% dos indivíduos acometidos pela doença já apresentam características necessárias para o diagnóstico até 1 ano de idade. Aos 8 anos de idade, 97% dos indivíduos com NF1 já apresentam os critérios necessários para o diagnóstico (LU-EMERSON; PLOTKIN, 2009).

Os critérios para o diagnóstico de NF1 são basicamente clínicos e foram estabelecidos pelo Consenso do NIH (Quadro 1).

Quadro 1: Critérios para o diagnóstico da NF1

1. Seis ou mais manchas cor de café-com-leite com diâmetros superiores a 0,5 cm no pré-púbere e 1,5 cm no pós-púbere
2. Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme
3. Efélides-símiles em áreas de dobras (regiões axilares e inguinais)
4. Displasia da asa do esfenoide ou afilamento da cortical dos ossos longos, com ou sem pseudoartrose
5. Dois ou mais nódulos de Lisch
6. Glioma óptico
7. Pelo menos um parente de primeiro grau (pai, irmão, filho) com diagnóstico confirmado de NF

Nota: A presença de 2 ou mais critérios é suficiente para o diagnóstico confirmado da NF1; NIH: National Institute of Health; NF: neurofibromatose.

Fonte: NIH, 1987; NIH, 1988.

Para o diagnóstico de NF1, o Consenso do NIH solicita a presença de no mínimo dois critérios descritos anteriormente. Porém, atualmente, discute-se a possibilidade de se adotar um terceiro critério, em função do diagnóstico diferencial com a Síndrome de Legius, que também apresenta manchas cor de café-com-leite e efélides-símiles em idades mais jovens, assim como na NF1. Esse diagnóstico diferencial com a Síndrome de Legius é mais usado em crianças, faixa etária na qual

é mais comum a presença de apenas dois critérios (RODRIGUES *et al.*, 2014). Porém, mesmo sendo este estudo realizado com adultos, no atendimento aos pacientes com NF1 no CRNF-MG, os médicos utilizam normalmente esse terceiro critério para o diagnóstico de NF1, permitindo o diagnóstico diferencial com a Síndrome Legius nas pesquisas realizadas.

2.2.3. Manifestações clínicas mais comuns

As características clínicas mais comuns da NF1 são as manchas cor de café-com-leite (MCL), neurofibromas dérmicos, neurofibromas plexiformes, efélides-símiles axilares e/ou inguinais, displasias ósseas e nódulos de Lisch (Figura 2). Estas características clínicas fazem parte dos critérios diagnósticos da doença (RODRIGUES *et al.*, 2014).

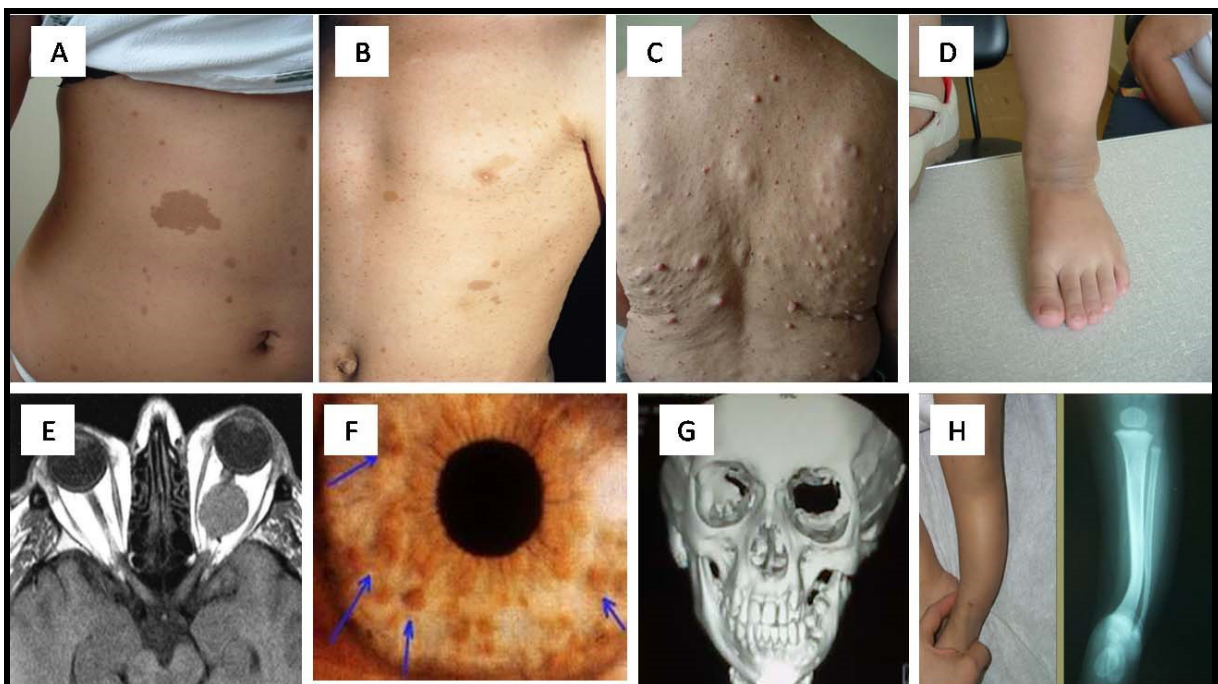


Figura 2 – Imagens das lesões que constituem critérios diagnósticos para a NF1. A) Manchas café-com-leite; B) Efélides-símiles axilares; C) Neurofibromas cutâneos e subcutâneos; D) Neurofibroma plexiforme; E) Glioma óptico à esquerda; F) Nódulos de Lisch; G) Displasia do esfenoide à esquerda; H) Displasia da tíbia
 Fonte: Fotos obtidas de pacientes do CRNF-MG.

As MCL são geralmente múltiplas e estão presentes ao nascimento ou surgem na primeira infância. Normalmente são observadas em 99% das pessoas com NF1 aos 3 anos de idade. São máculas caracterizadas com forma ovoide uniforme e contorno

suave, variando de uma coloração castanho clara até um tom mais escuro, com tamanho variável de 5 mm na infância e 30 mm na fase adulta, mas podem ter mais de 20 centímetros e envolver toda uma região anatômica (Figuras 2A e 3A). Estão distribuídas de forma aleatória pelo corpo, embora palmas da mão, couro cabeludo e solas dos pés sejam poupados. Seis ou mais MCL típicas são um sinal sugestivo (95%) de NF1 (RODRIGUES *et al.*, 2014; ANTÔNIO; GOLONI-BERTOLLO; TRÍDICO, 2013).

Já as efélides-símiles são máculas hiperpigmentadas que surgem entre três a cinco anos de idade na região das axilas e regiões inguinais, com 1 a 3 mm e representam a segunda característica mais comum na NF1 (Figuras 2B e 3B). Sua aparência é semelhante às sardas induzida pelo sol, mas na NF1 elas ocorrem em áreas normalmente pouco expostas à luz solar. Podem também surgir em regiões que não fazem parte dos critérios diagnósticos, como pescoço e peito, ao redor dos lábios e até mesmo no tronco em adultos (RODRIGUES *et al.*, 2014).

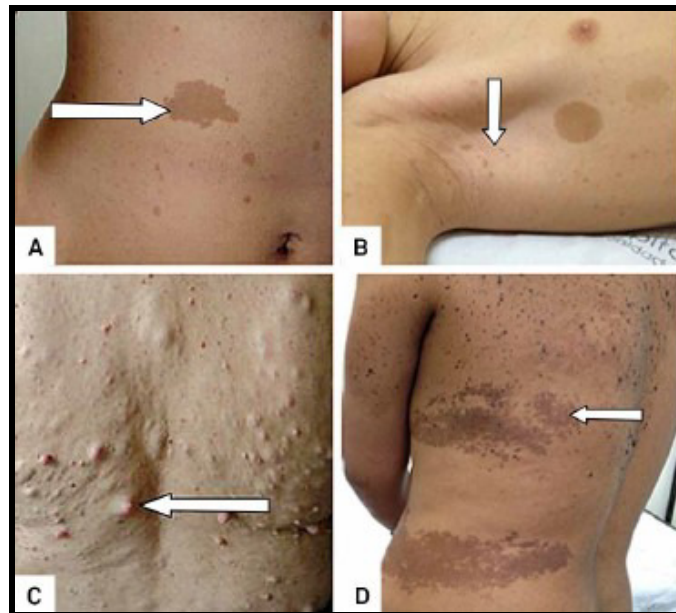


Figura 3: Lesões cutâneas na NF1 indicadas pelas setas. A: manchas cor de café-com-leite (MCL); B: efélides-símiles axilares e duas MCL; C: neurofibromas discretos; D: lesões cutâneas pigmentadas diagnosticadas erroneamente como MCL e efélides em um paciente não acometido pela NF1.

Fonte: Rodrigues *et al.*, 2014

Neurofibromas são tumores benignos da bainha do nervo periférico e exibem extensa heterogenicidade histopatológica (células da Schwann, células perineurais, mastócitos, fibroblastos e axônios em uma matriz extracelular) e podem ser classificados em quatro tipos: localizados (cutâneos e subcutâneos), espinhais e plexiformes (FERNER *et al.*, 2007; ANTÔNIO; GOLONI-BERTOLLO; TRÍDICO, 2013; RODRIGUES *et al.*, 2014). Os neurofibromas localizados são mais prevalentes na NF1 e podem se desenvolver dos nervos sensoriais da pele (Figuras 2C e 3C). Normalmente apresentam-se como tumores cutâneos e/ou subcutâneos associados com uma terminação nervosa única (RODRIGUES *et al.*, 2014). Os neurofibromas podem ser visíveis na infância, mas o número normalmente aumenta depois da puberdade, embora o tamanho e o número sejam variáveis e imprevisíveis (KORF, 2013).

Os neurofibromas espinhais podem se desenvolver em qualquer ponto ao longo da coluna vertebral e seu crescimento pode eventualmente causar compressão de nervos e da medula, resultando em problemas neurológicos, como dor, parestesias, redução da força e perda de sensibilidade. Como esses neurofibromas apresentam risco de malignização, o tratamento cirúrgico é recomendado quando se tornam sintomáticos (FERNER *et al.*, 2007).

Já os neurofibromas plexiformes (Figura 2D) são classificados como tumores benignos da bainha do nervo periférico que envolvem múltiplos fascículos de nervos ou grandes ramos ou um nervo maior. Representam a principal fonte de morbidade na NF1 devido à sua tendência de crescimento e sua capacidade de causar deformidade e compressão de estruturas adjacentes, além da possibilidade de transformação maligna (FERNER *et al.*, 2007; RODRIGUES *et al.*, 2014, GUTMANN *et al.*, 2017).

Os gliomas são os tumores do sistema nervoso central mais frequentemente associados com a NF1 e podem ocorrer em todas as partes do sistema nervoso, com preferência pelas vias ópticas (Figura 2E), cérebro e cerebelo (FERNER *et al.*, 2007; BLAKELEY; PLOTKIN, 2016). Os nódulos de Lisch (Figura 2F) 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 característicos da NF1, constituindo critério para confirmação do diagnóstico (FERNER *et al.*, 2007; SOUZA, 2008, RODRIGUES *et al.*, 2014).

Ainda nas manifestações clínicas que fazem parte dos critérios diagnósticos, existem as displasias esqueléticas, que incluem as displasias de ossos longos e da asa do esfenóide (Figura 2G). A displasia da tíbia (Figura 2H) é a mais comum dentre as displasias de ossos longos, mas é possível acometer também outros ossos longos, como rádio, ulna e fíbula (KORF, 2013).

A NF1 é uma doença multissistêmica, com potencial comprometimento oftalmológico, músculo-esquelético, cardiovascular, endócrino, neurológico central e periférico, além de distúrbios da aprendizagem e da voz (RODRIGUES *et al.*, 2014; BATISTA *et al.*, 2015; MADEIRA *et al.*, 2016). Além dos critérios diagnósticos, outros achados clínicos são mais prevalentes na NF1 do que na população em geral, embora nem todos apresentem alta prevalência, como TMBNP, escoliose, escoliose distrófica, estenose da artéria renal, feocromocitoma, déficit cognitivo com quociente de inteligência menor que 70 ($QI < 70$), déficit de atenção e hiperatividade, epilepsia, estenose de aqueduto cerebral, macrocefalia, baixo peso, baixa estatura, redução da capacidade aeróbica e da força muscular, distúrbios do processamento auditivo temporal e amusia (FERNER *et al.*, 2007; SOUZA, 2008; ANTÔNIO; GOLONIBERTOLLO; TRÍDICO, 2013; SOUZA *et al.*, 2013; BATISTA *et al.*, 2014; BATISTA *et al.*, 2015; COHEN *et al.*, 2018; COTA *et al.*, 2018).

Embora nem todos os indivíduos apresentem complicações clínicas ou estéticas mais graves da doença, devido à imprevisibilidade do desenvolvimento da mesma, a maioria dos pacientes e suas famílias sofrem com a incerteza sobre a evolução, o surgimento de novos tumores, o comprometimento estético, as alterações cognitivas e de aprendizagem, e a possível transmissão da doença a seus descendentes. Já foi demonstrado que todos estes aspectos geram grande impacto na qualidade de vida, tanto dos indivíduos com a doença como de seus familiares (WOLKENSTEIN *et al.*, 2001; PAGE *et al.*, 2006; CERELO; GIANORDOLI-NASCIMENTO; REZENDE, 2013; GUTMANN *et al.*, 2017; DOMON-ARCHAMBAULT *et al.*, 2018; RIETMAN *et al.*, 2018).

2.3. Nutrição na NF1

As características nutricionais na NF1 começaram a ser estudadas recentemente e ainda são pouco conhecidas. Muitos fatores e características relacionadas à Nutrição ainda precisam ser investigados na doença. A pesquisa de Souza e colaboradores, realizada no CRNF-MG, foi o primeiro estudo publicado que avaliou o consumo alimentar em indivíduos com a doença (SOUZA *et al.*, 2015). Esse estudo de Souza foi a base e a justificativa para o desenvolvimento desta pesquisa, pois gerou algumas dúvidas com relação ao gasto energético e a relação dessa variável com o consumo alimentar e a composição corporal que fazem parte dos objetivos da atual pesquisa (SOUZA *et al.*, 2015).

A maior parte dos estudos de nutrição na NF1 apresentam parâmetros como IMC, peso e estatura como características do estado nutricional nessa população, porém as prevalências e valores dessas variáveis não apresentam um consenso entre os estudos, e requerem uma investigação padronizada. Além disso, estudos de investigação dietética ainda são escassos na NF1.

Estudos de intervenção nutricional na NF1 ou mesmo estudos que testaram a utilização de dieta ou nutrientes isolados na observação de características clínicas da doença são escassos. Como exemplo, pode-se citar o ômega 3. Mashour e colaboradores demonstraram *in vitro* que a utilização de ácidos graxos, principalmente ácido docosaexaenóico (DHA) e ácido araquidônico, pode representar possíveis substâncias reguladoras do desenvolvimento de TMBNP, resultantes da malignização de neurofibromas plexiformes (MASHOUR *et al.*, 2005).

Em sua pesquisa de doutorado, Martins e colaboradores demonstraram que os indivíduos com NF1 são mais sensíveis à insulina, justificando uma menor ocorrência de diabetes tipo 2 nessa população. Sua pesquisa foi dividida em duas etapas. Na primeira etapa, o estudo demonstrou menor mediana de glicemia de jejum na NF1 comparada ao grupo controle, bem como menor prevalência e menor chance de desenvolver glicemia de jejum elevada (MARTINS *et al.*, 2016). Na segunda etapa, a pesquisa demonstrou que os níveis menores de massa gorda e de glicemia de jejum, redução do índice HOMA-AD (do inglês *Homeostasis Model*

Assessment Adiponectin), bem como níveis maiores de adiponectina e menores de leptina e vifastina podem estar relacionados com uma maior sensibilidade à insulina e uma menor ocorrência de diabetes tipo 2 em indivíduos com NF1 (MARTINS, 2017; MARTINS *et al.*, 2018).

Outros aspectos nutricionais, como baixo peso (MARTINS *et al.*, 2018), baixa estatura (SZUDEK; BIRCH; FRIEDMAN, 2000; PETRAMALA *et al.*, 2012), mudanças no metabolismo ósseo (BATISTA *et al.*, 2015), baixos níveis de vitamina D (LAMERT *et al.*, 2006; TUCKER *et al.*, 2009), força muscular reduzida (SOUZA *et al.*, 2009b) e constipação intestinal (SRIDHAR *et al.*, 2013; PEDERSEN *et al.*, 2013; EJERSKOV *et al.*, 2017) são também descritos na literatura.

2.4. Avaliação do gasto energético total e de repouso

A avaliação do GET é um importante componente de uma avaliação nutricional completa, pois contribui para determinar as necessidades nutricionais energéticas de um indivíduo, contribuindo para uma melhor assistência nutricional. O GET é composto normalmente por três componentes: a taxa metabólica basal (TMB), o efeito térmico do alimento (ETA) e o gasto energético com a atividade física (FAF – fator atividade física) (LEVINE, 2005; PSOTA; CHEN, 2013).

A TMB corresponde ao gasto energético referente ao metabolismo de repouso, e representa aproximadamente 60 a 75% do GET em indivíduos sedentários. Esse parâmetro representa a energia gasta pelo organismo para manter suas funções vitais, entre elas o funcionamento dos sistemas cardiovascular e respiratório, e os mecanismos termorregulatórios na manutenção da temperatura corporal. Considera-se hipermetabolismo quando o GET é 30% maior que o gasto basal, e hipometabolismo quando o GET é no mínimo 10% menor que o metabolismo basal (WAHRLICH; DOS ANJOS, 2001; LEVINE, 2005; OSHIMA *et al.*, 2017).

Entretanto, essa condição basal não é encontrada em condições habituais. Por esse motivo, usualmente é utilizado o GER, uma vez que apresenta uma mensuração mais fácil que a TMB, e apresenta uma diferença muito pequena em relação ao basal, que varia em torno de 3% a 10%. Além disso, pode ser aferido com o

indivíduo em repouso, acordado, em ambiente termoneutro e confortável (WAHRLICH; DOS ANJOS, 2001; LEVINE, 2005).

O GER apresenta grande variação intra ou interpessoal dependendo do tamanho corporal, composição corporal e desequilíbrio energético, além de idade, sexo e herança (HALL *et al.*, 2012). A massa livre de gordura (MLG) é relatada como o determinante mais forte na variabilidade de GER (PSOTA; CHEN, 2013). Porém, além da MLG, a massa gorda (MG) também pode agir como um fator independente influenciando o GER, embora essa influência seja muito menor que a participação da MLG (em torno de cinco vezes menor) (JOHNSTONE *et al.*, 2005).

Uma parte dessa variação no GER não é explicada por diferenças na composição corporal, sexo ou idade. Essa variação pode, por exemplo, refletir uma inadequação da análise da composição corporal em somente três componentes (MLG, MG e conteúdo mineral ósseo), já que nesse valor de MLG estão incluídos órgãos metabolicamente ativos, como cérebro, coração, rim e fígado, que contribuem desproporcionalmente para o GER (HALL *et al.*, 2012). Além disso, outros fatores também podem estar associados com alterações no GER, como por exemplo os níveis de leptina circulantes, já que estudos em animais demonstraram relação entre a leptina e o GER (SCARPACE *et al.*, 1997). Em humanos existem estudos controversos entre os níveis de leptina e GER que mostraram relação positiva (JORGENSEN *et al.*, 1998), associação negativa (NISKANEN *et al.*, 1997) ou ainda falta de associação entre essas variáveis (NEUHAUSER-BERTHOLD *et al.*, 2000; JOHNSTONE *et al.*, 2005). Algumas condições patológicas, como hipo ou hipertireoidismo, também podem influenciar o metabolismo basal, embora o papel das variações individuais, incluindo diferenças entre homens e mulheres, nos níveis de triiodotironina e tiroxina no GER não sejam totalmente esclarecidos (JOHNSTONE *et al.*, 2005).

Já o ETA, também conhecido como termogênese induzida pela dieta, refere-se à energia gasta no processo de digestão, absorção, transporte, assimilação e/ou armazenamento dos nutrientes. Esse parâmetro varia de acordo com o substrato ingerido. Carboidratos normalmente aumentam o gasto energético em 5 a 10%, enquanto lipídios aumentam de 3 a 5%, e proteínas em torno de 20%. De uma

maneira geral, considera-se que uma dieta mista apresente efeito térmico entre 5 e 10% (LEVINE, 2005; REDONDO, 2015; OSHIMA *et al.*, 2017).

E por fim, inclui-se o FAF, que corresponde ao gasto energético referente à realização de trabalho mecânico externo, variando de acordo com o nível de atividade física, levando-se em conta a intensidade e a duração do esforço, o que representa em média 15 a 30% do GET (LEVINE, 2005; REDONDO, 2015; PSOTA; CHEN, 2013).

O uso do GER e do GET no estabelecimento das necessidades energéticas, por si só, já seria motivo suficiente para sua determinação nos vários segmentos da população da forma mais exata possível, seja em avaliações clínicas ou epidemiológicas (REDONDO, 2015). O método considerado padrão-ouro para a avaliação do GER é a calorimetria indireta, já que a calorimetria direta (medida da perda de calor diretamente do indivíduo) é um método pouco aplicável na prática clínica, e ambas apresentam dados consistentes quando comparadas (SANCHES *et al.*, 2016; BELL; JOHNSON; DOVE, 2017; KENNY; NOTLEY; GAGNON, 2017).

A calorimetria indireta é um método não invasivo que avalia o GER através da análise dos gases oxigênio (O_2) e gás carbônico (CO_2) provenientes do metabolismo de nutrientes. Para calcular a quantidade total de energia necessária assume-se que todo o O_2 consumido é utilizado para oxidar os substratos energéticos e que todo o CO_2 produzido é eliminado pela respiração (LEVINE, 2005; PSOTA; CHEN, 2013, OSHIMA *et al.*, 2017).

O volume de oxigênio consumido (VO_2) e o volume de gás carbônico produzido (VCO_2) são então fornecidos pelo calorímetro e utilizados na fórmula de Weir (1949) para determinação do GER de 24 horas. A técnica de calorimetria indireta assume que os macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídios) são completamente oxidados e que não existe reserva considerável de oxigênio no organismo. Os carboidratos e lipídios são oxidados completamente até CO_2 e água (LEVINE, 2005; PSOTA; CHEN, 2013, OSHIMA *et al.*, 2017). Já as proteínas também liberam nitrogênio, que é excretado pela urina e poderia ser avaliado através do exame de urina 24 horas, porém, como o grupamento amino não sofre combustão, a

quantidade de nitrogênio na urina tornou-se pouco útil para o cálculo do GER e normalmente é retirada da fórmula (HAUGEN; CHAN; LI, 2007; REDONDO, 2015).

Baseado nos valores de VO_2 e VCO_2 , é possível também determinar a taxa de utilização de nutrientes por meio de equações derivadas da oxidação de cada combustível. O quociente respiratório (QR) é a relação entre VCO_2 e VO_2 , e varia de 0,69, que corresponde ao metabolismo de corpos cetônicos em jejum, até o máximo de 1,3, que reflete a lipogênese derivada da glicose ou estado de hiperventilação espontânea ou induzida (REDONDO, 2015; OSHIMA *et al.*, 2017). Essas equações de GER, do QR e do metabolismo de carboidratos e lipídios por minuto e por dia estão detalhadas na metodologia deste estudo.

A calorimetria indireta é uma ferramenta importante para todas essas análises citadas, porém exige um protocolo apropriado durante o exame (OSHIMA *et al.*, 2017), como está detalhado na metodologia deste trabalho.

Como o calorímetro é um equipamento com custo mais elevado, a aplicação desse exame na rotina de atendimento ambulatorial é difícil e, por isso, as equações preditivas de GER e GET acabam sendo bastante utilizadas (REDONDO, 2015). Várias equações foram desenvolvidas em diversos países, com diferentes populações e doenças específicas. A mais famosa delas é a equação de Harris e Benedict (1918), proposta há quase 100 anos. Essa equação foi desenvolvida a partir de calorimetria indireta levando em consideração fatores como idade, sexo, peso e estatura. Não exclusivo dessa equação de Harris e Benedict, mas o uso de equações preditivas, de uma maneira geral, é bastante questionado na literatura, principalmente em grupos específicos como crianças, idosos, obesos, indivíduos hospitalizados ou algumas doenças crônicas, pois existe o risco de que essas equações superestimem ou subestimem o GER dos pacientes. Por isso, a calorimetria indireta é o método preferencial comparado ao uso de equações preditivas (LEVINE, 2005; PSOTA; CHEN, 2013; REDONDO, 2015). Ao optar pelo uso de uma equação, o importante é avaliar e escolher qual delas se adequa à população a ser estudada, como por exemplo os acometidos com NF1 neste estudo.

2.4.1. Avaliação do GET e GER na NF1

Durante a revisão bibliográfica utilizando as bases de dados MEDLINE e SciELO para essa pesquisa, não foram encontrados estudos que tenham utilizado a metodologia da calorimetria direta ou indireta em pacientes com NF1. Pouco é conhecido também sobre o GET e o GER nessa doença. Além da calorimetria, também não foram encontrados estudos avaliando o GER na NF1, mesmo através de equações preditivas.

O único estudo que abordou o GET em indivíduos com NF1 foi o estudo de Souza e colaboradores (2015) realizado no CRNF-MG. Nesse estudo, o GET foi estimado através da equação preditiva EER (*Estimated Energy Requirements*), proposta pelo *Institute of Medicine* (IOM) nas *Dietary Reference Intakes* (DRI). Essa equação leva em consideração peso, sexo, idade, altura e nível de atividade física. Esse estudo comparou o GET estimado com o consumo energético diário e, como resultado, 72% dos voluntários apresentavam um consumo alimentar insuficiente em calorias. O consumo energético médio foi de $1848,8 \pm 476,0$ kcal/dia e o GET estimado médio pela equação EER foi de $2142,2 \pm 449,3$ kcal/dia. Esse estudo descritivo, no entanto, apresenta algumas limitações propostas pelos autores como ausência de um grupo controle e o fato de usar uma equação preditiva que pode, talvez, superestimar a necessidade energética na NF1, o que tornaria necessário a utilização de métodos mais confiáveis para essa avaliação (SOUZA *et al.*, 2015).

Embora não existam estudos de GER na NF1, um estudo semelhante foi realizado por Leoni e colaboradores na Síndrome de Costello, também uma Rasopatia causada por mutações em genes das vias RAS-MAPK. O objetivo desse estudo era investigar as contribuições do balanço energético no déficit de crescimento observado em indivíduos com a doença. Os autores demonstraram que os indivíduos com essa síndrome apresentaram maior GER comparado ao grupo controle, avaliado através da calorimetria indireta, quando esta variável foi ajustada pelo peso e pela superfície corporal, e que esse achado pode estar associado às alterações de crescimento. Os autores descartaram o consumo energético como causa desse crescimento insuficiente, pois não houve diferenças estatísticas nessa variável entre os grupos (LEONI *et al.*, 2016).

As principais explicações para esse GER aumentado na Síndrome de Costello, segundo os autores, parecem basear-se na massa muscular reduzida e também no efeito desempenhado pela hiperativação da HRAS prejudicando outras vias intracelulares ligadas à via RAS/MAPK. Estudos mostram que proteínas RAS controlam a sinalização de cascatas como RAF/MEK/ERK e PI3K/PTEN/AKT/mTOR, modulando assim o metabolismo celular, o crescimento, homeostase da glicose-insulina e a lipólise em resposta a diferentes estímulos extracelulares (LEONI *et al.*, 2016).

Esse estudo com a Síndrome de Costello, que apresenta algumas características semelhantes à NF1 como massa muscular reduzida, baixo peso e baixa estatura, e a dúvida gerada quanto ao consumo energético na NF1 no estudo de Souza e colaboradores (2015) reforçam a importância de se investigar melhor o GET e o GER em indivíduos com NF1. Em pacientes com a doença, que na média apresentam menor estatura e peso, e provavelmente menor massa muscular e força, portanto, uma sarcopenia em idade jovem, avaliar o consumo energético poderá permitir melhor entendimento da utilização de nutrientes por esses indivíduos, auxiliando na compreensão deste padrão de composição corporal, e direcionando a intervenção com foco no incremento ou na preservação da massa magra, contribuindo para a qualidade de vida nesta população.

2.5. Avaliação antropométrica e composição corporal

Avaliar o estado nutricional de um indivíduo é uma estratégia importante e reflete o grau pelo qual as necessidades fisiológicas de nutrientes são atendidas (HAMMOND, 2002). Um maior acúmulo de gordura, por exemplo, em qualquer fase da vida, está diretamente relacionado com o aumento do risco de diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia e aterosclerose (JUONALA *et al.*, 2011). Da mesma forma, um quadro de desnutrição ou baixo peso pode levar a anormalidades metabólicas, alterações funcionais de órgãos e tecidos, e perda de massa magra (WAITZBERG; CAIAFFA; CORREIA, 2001). A avaliação da adiposidade, seja ela total ou regional, é importante para predizer os riscos metabólicos (CASTRO *et al.*, 2014).

Vários métodos são utilizados para a determinação das características antropométricas de um indivíduo. O peso corporal, estatura, IMC e perímetro da cintura (PC) são as medidas mais simples, práticas e de menor custo para avaliar o estado nutricional, porém têm suas limitações (HEYWARD; STOLARCZYK, 2000; COOK *et al.*, 2005; LOU *et al.*, 2007; ISENRING *et al.*, 2009). O IMC é comumente utilizado por ser um indicador antropométrico simples e que mostrou boa correlação com a quantidade de gordura corporal determinada por medidas indiretas como a densitometria (WOMERSLEY, 1977), ou duplamente indiretas como a bioimpedância elétrica (NAGAYA *et al.*, 1999) e as dobras cutâneas (WOMERSLEY, 1977; MICOZZI; HARRIS, 1990). Porém alguns estudos mais recentes não confirmam esse achado (SHEA; RANDELL; SUN, 2011). Peso, IMC e PC podem não ser confiáveis na presença de fatores de confusão como, por exemplo, edema e ascite (HARRIS; HABOUBI, 2005; WHO, 2011).

Com a limitação das análises antropométricas em predizer a distribuição de gordura corporal, a avaliação da distribuição dos compartimentos corporais ganha uma relevância clínica ainda maior. Medidas acuradas e precisas da composição corporal são de grande utilidade na compreensão do metabolismo energético humano, em diferentes condições clínicas e na programação de intervenções terapêuticas. Como a massa muscular influencia diretamente o GER a ser investigado na calorimetria indireta, a escolha de um método considerado padrão-ouro para definição dessa quantidade de massa muscular torna-se fundamental (KELLY; WILSON; HEYMSFIELD, 2009).

A ressonância magnética e a tomografia computadorizada representam oportunidades atrativas no estudo da composição corporal. Essas técnicas apresentam vantagens, como alta resolução espacial, alta acurácia e reprodutibilidade na quantificação da massa e investigação da composição corporal, acurácia na quantificação diferencial dos elementos e na análise bioquímica quantitativa e qualitativa. Contudo essas técnicas não são aplicáveis rotineiramente na prática clínica devido aos altos custos, à presença de contraindicações e exposição à radiação ionizante no caso da tomografia (BAZZOCCHI *et al.*, 2016).

Existe ainda a possibilidade de utilizar a ultrassonografia para avaliação da composição corporal. O ultrassom utiliza ondas de som de alta frequência, que são produzidas por um cristal elétrico em um transformador. Essa técnica permite diferenciar depósitos de gordura visceral e subcutâneos, e avaliar estoques de gordura em órgãos, como o fígado. Não existem grandes riscos para os pacientes, porém esse método é relativamente caro, altamente dependente da experiência do examinador e ainda com poucos estudos de validação comparando-o com técnicas consideradas padrão-ouro (BAZZOCCHI *et al.*, 2016).

Já a avaliação pela absorciometria com raios X de dupla energia (DXA) é considerada o método padrão-ouro para avaliação da composição corporal e óssea. A avaliação por DXA é baseada no nível molecular, classificado em três compartimentos: massa gorda, massa magra (massa magra não-óssea) e conteúdo mineral ósseo. Essa técnica permite avaliar esses parâmetros regionalmente ou no corpo total, assim como permite também avaliar a densidade mineral óssea do corpo total na mesma avaliação (BAZZOCCHI *et al.*, 2016). DXA é uma técnica acurada, reproduzível, rápida, apresenta um custo alto, porém não excessivo como as descritas anteriormente, e envolve uma dose de radiação muito baixa para o participante. Essa radiação é comparada com a exposição à radiação natural recebida em um dia típico no nível do mar, e sua segurança já foi testada (BAIM *et al.*, 2005; SHEPHERD *et al.*, 2017). Não existe uma contraindicação clara na literatura para a avaliação por DXA, mas não se recomenda normalmente a avaliação em gestantes, pois não existiriam motivos em expor mãe e feto a uma radiação, por menor que seja (BAZZOCCHI *et al.*, 2016; SHEPHERD *et al.*, 2017).

Embora a DXA seja considerada o método padrão-ouro para avaliar a composição corporal, é muito importante seguir o protocolo corretamente, para evitar alterações em alguns parâmetros como massa magra e massa gorda, segundo proposto por alguns autores (BAZZOCCHI *et al.*, 2016; USHIDA *et al.*, 2017). Fatores como hidratação e alimentação, presença de metais e posicionamento inadequado dos voluntários podem interferir nas análises. Além disso, existe uma variação de resultados comparando modelos diferentes de equipamento, portanto é importante conhecer o aparelho utilizado em cada estudo antes de compará-los (BAZZOCCHI *et al.*, 2016; BONE; BURKE, 2016; USHIDA *et al.*, 2017).

Na prática clínica, a procura é grande por métodos mais simples, práticos e baratos para determinação da gordura corporal, como por exemplo a BIA ou as dobras cutâneas.

A BIA é um método rápido, não invasivo e relativamente de baixo custo comparado com os anteriores. A análise é baseada na condução de uma corrente elétrica de baixa intensidade e frequência fixa ou múltipla, dependendo da característica do equipamento (GUEDES, 2013; FOSBOL; ZERAHN, 2015). Fundamenta-se no princípio de que os tecidos corporais oferecem diferentes oposições à passagem da corrente elétrica. Essa oposição, chamada impedância (Z), tem dois vetores denominados Resistência (R) e Reactância (X_c) (EICKEMBERG *et al.*, 2013).

Em sistemas biológicos, a corrente elétrica é transmitida pelos íons diluídos nos fluidos corporais, especificamente íons de sódio e potássio. Os tecidos magros são bons condutores de corrente elétrica devido à grande quantidade de água e eletrólitos, ou seja, apresentam baixa resistência à passagem da corrente elétrica. Por outro lado, a gordura, o osso e a pele constituem um meio de baixa condutividade, apresentando, portanto, elevada resistência. O vetor R mede a oposição ao fluxo da corrente elétrica através dos meios intra e extracelular do corpo, estando diretamente associado ao nível de hidratação desses meios. O vetor X_c mede a oposição ao fluxo da corrente causada pela capacitância produzida pela membrana celular. Assumindo uma hidratação constante, estima primeiramente a massa corporal livre de gordura e, por subtração da massa corporal, obtém o tecido adiposo, e assim a composição corporal (EICKEMBERG *et al.*, 2013). Guedes sugere que o investigador considere apenas as informações relativas à resistência e/ou impedância, fornecidas pelo aparelho, e selecione equações disponíveis na literatura para cálculo da MLG e MG, que se assemelhe o máximo possível às características da população a ser estudada (GUEDES, 2013; EICKEMBERG *et al.*, 2013).

Fatores como ingestão de álcool até 48 horas antes do exame, atividade física intensa ou moderada realizada até 24 horas antes da avaliação, presença de edema ou retenção hídrica, e ingestão de alimentos e líquidos, podem prejudicar a acurácia

do teste. Portanto, os indivíduos devem ser devidamente orientados quanto ao preparo antes da realização do exame (GUEDES, 2013; FOSBOL; ZERAHN, 2015).

Dentre os métodos mais comuns para estimar a gordura corporal e definir a composição corporal de indivíduos, as dobras cutâneas (DC) têm sido bastante utilizadas, pois são simples, não-invasivas e de baixo custo. A espessura da dobra cutânea aponta a espessura do tecido adiposo subcutâneo e da pele, e esse valor é utilizado em equações preditivas para calcular a densidade corporal. Essa medida varia com a idade, local de mensuração, intrapessoal e interpessoal. O estado de hidratação pode interferir na compressibilidade da pele, e, assim como no IMC, indivíduos com edema também podem ter a aferição das dobras cutâneas comprometida (LAZZER *et al.*, 2005).

A busca por métodos mais simples e aplicáveis na rotina ambulatorial de assistência aos indivíduos com NF1 comparados ao método padrão-ouro (DXA) é relevante e constitui um dos objetivos dessa pesquisa.

2.5.1. Avaliação antropométrica e composição corporal na NF1

Como abordado anteriormente, poucos estudos avaliaram a composição corporal em indivíduos com NF1 e a maior parte destes realizou apenas a análise antropométrica de peso, estatura, IMC e perímetro cefálico para caracterização da amostra, muitas vezes compostas de crianças e adultos na mesma análise. (SZUDEK; BIRCH; FRIEDMAN, 2000; TROVO-MARQUI *et al.*, 2005; SOUZA *et al.*, 2009a; PETRAMALA *et al.*, 2012).

A baixa estatura é mais frequente em indivíduos com NF1 do que na população geral. Souza e colaboradores, em estudo realizado no CRNF-MG, encontraram 60% de baixa estatura (percentil menor que 5) e 54% de macrocrania (percentil maior que 95) comparada com curvas e tabelas para a população não acometida pela doença (SOUZA *et al.*, 2009a). Esse estudo foi realizado com 183 pacientes com idades entre 1 e 67 anos, envolvendo crianças e adultos na análise, o que dificulta a comparação com a atual pesquisa realizada apenas em adultos.

Esses valores de baixa estatura e macrocrania diferem um pouco de outras pesquisas na NF1, todas estas realizadas com faixas etárias diferentes. Szudek e seus colaboradores encontraram 13% de baixa estatura e 24% de macrocrania em 569 crianças brancas americanas com NF1, o que resultou na elaboração de curvas de crescimento desses dois parâmetros para essa população (SZUDEK; BIRCH; FRIEDMAN, 2000). Além dos estudos citados anteriormente, Trovó-Marqui e colaboradores também observaram baixa estatura em 40% dos seus pacientes com NF1, considerando valores de percentil menor que 3 e macrocrania em 51% dos indivíduos com a doença (percentil maior que 98). Essa pesquisa foi realizada com 55 voluntários brasileiros com NF1 e com idade média de 33 anos, variando entre 2 e 68 anos. No estudo não houve apresentação do resultado por grupos etários isoladamente, o que permitiria melhor comparação com os indivíduos adultos desta pesquisa (TROVO-MARQUI *et al.*, 2005).

Na NF1, o IMC também apresenta valores diferentes quando se comparam os estudos. Petramala e colaboradores (2012) observaram IMC reduzido em 70 indivíduos com NF1 com idade média de $41,1 \pm 13,9$ anos quando comparados a 40 voluntários sem a doença com idade média de $44,3 \pm 7,3$ anos. As taxas de desnutrição, ou seja, indivíduos com IMC menor que $18,5 \text{ kg/m}^2$, não foram descritas no estudo. O IMC médio dos voluntários com NF1 foi de $22,5 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ e o dos controles foi de $24,1 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ ($P=0,035$). Esse mesmo estudo mostrou apenas 5% de baixa estatura e 5% de macrocrania nos indivíduos avaliados (PETRAMALA *et al.*, 2012).

Rodrigues e colaboradores, em estudo também realizado com voluntários do CRNF-MG, demonstraram estatura significativamente mais baixa para homens e mulheres com NF1 quando comparados a voluntários sem a doença. Esse mesmo estudo ainda encontrou diferença significativa com relação ao índice de massa corporal. O IMC de mulheres com NF1 foi maior que o IMC de controles saudáveis ($P=0,046$), contrariando o estudo de Petramala e colaboradores (2012) citado anteriormente, que encontrou IMC reduzido em indivíduos com NF1 comparados ao grupo controle. No estudo de Rodrigues e colaboradores, não houve diferenças significativas para o IMC de homens. Este estudo analisou 29 voluntários com NF1 e 30 controles com idades entre 18 e 35 anos, pareados por sexo e idade (RODRIGUES *et al.*, 2013).

O estudo de Koga e colaboradores realizado em 2014 buscou avaliar as características antropométricas (estatura e IMC) de 96 adultos japoneses com NF1 comparados a 288 voluntários não acometidos pela doença. A estatura foi menor na NF1 comparada aos controles (161,3 cm e 156,7 cm, $P < 0,0001$). Quando estratificado por idade, as diferenças foram estatisticamente significativas para homens com idade entre 20 e 49 anos e mulheres de 30 a 39 anos. O IMC dos homens com NF1 foi menor que os controles (21,8 e 23,6 kg/m², $P = 0,0238$). Não houve diferença entre as mulheres (KOGA *et al.*, 2014). Essas mesmas características também foram confirmadas em outro estudo desse mesmo grupo de pesquisadores que buscava avaliar características metabólicas, nutricionais e musculares em japoneses com NF1 (KOGA; YOSHIDA; IMAFUKU, 2016).

Um estudo recente também realizado no CRNF-MG encontrou menor peso e menor estatura em indivíduos com NF1 comparados com o grupo controle. Não houve diferenças no IMC, uma vez que os indivíduos foram pareados por essa variável (MARTINS *et al.*, 2018).

O estudo de Souza e colaboradores que antecedeu e justificou esta pesquisa foi um estudo descritivo e demonstrou uma prevalência de baixa estatura de 28,3% em adultos com NF1. O baixo peso esteve presente em 10% dos voluntários avaliados e o excesso de peso em 31,7%. O IMC médio dos indivíduos com NF1 ($23,85 \pm 4,73$ kg/m²) nesse estudo foi classificado como normal (eutrófico), da mesma forma que foi demonstrado no estudo de Petramala e colaboradores (2012), com IMC médio de $22,5 \pm 4,3$ kg/m², também em voluntários com NF1 (SOUZA, 2014; SOUZA *et al.*, 2015).

De uma maneira geral, percebe-se que peso e estatura baixos são características clínicas comuns na NF1 com bastante variação nas prevalências entre os estudos, porém uma melhor investigação sobre os compartimentos corporais é necessária. Quanto à composição corporal de adultos com NF1, os estudos são ainda mais escassos e com resultados discrepantes. A maior parte desses estudos foi realizada pelo grupo brasileiro de pesquisadores, também no CRNF-MG.

O estudo de Souza (2016) é um dos poucos estudos que abordaram especificamente a composição corporal na NF1, embora tenha usado métodos mais simples (dobras cutâneas e equações preditivas) para essa avaliação, e não utilizou um grupo controle, o que limita as conclusões. A área muscular do braço (AMB) foi considerada baixa em 43,3% dos voluntários desse estudo, achado presente em 51,7% dos homens e 35,5% das mulheres. O percentual de gordura foi classificado como alto em 30% da amostra (SOUZA *et al.*, 2016).

Stevenson e colaboradores, em estudo realizado na Universidade de Utah, utilizaram a tomografia computadorizada periférica quantitativa para comparar os ossos e a musculatura esquelética de 40 crianças com NF1 e 380 voluntários não acometidos pela doença, com idades entre 5 e 18 anos. Este estudo demonstrou que crianças portadoras de NF1 apresentam menor área de secção transversal muscular que seus controles, porém sem maiores detalhamentos quanto à fisiopatologia deste achado. Vale reforçar que é um estudo realizado em crianças, o que também dificulta a comparação com esta pesquisa, realizada em adultos (STEVENSON *et al.*, 2005).

No estudo de Souza, realizado com 22 indivíduos com NF1 comparados com 22 indivíduos controles, a análise de composição corporal realizada com aferição de dobras cutâneas e equações preditivas demonstrou que o grupo NF1 apresentava menor percentual de gordura ($P=0,012$), maior densidade corporal ($P=0,017$), e que não houve diferença estatística para a massa magra ($P=0,385$). A avaliação da composição corporal estratificada por sexo mostrou que a densidade corporal foi maior em mulheres com NF1 do que nas mulheres do grupo controles ($P=0,027$) e que o percentual de gordura foi significativamente menor entre as mulheres com NF1 quando comparadas às mulheres controles ($P=0,027$). Este fato se repetiu na comparação da densidade corporal ($P=0,056$) e do percentual de gordura (G%) ($P=0,056$), sem diferença estatística entre os homens dos dois grupos, mas com um valor de P próximo de 0,05 (SOUZA, 2013).

Martins, em sua tese de doutorado, utilizou a BIA para avaliar a composição corporal e mostrou que os indivíduos com NF1 apresentaram menor massa gorda, água corporal, massa livre de gordura e percentual de gordura quando comparados com o

grupo controle, quando as variáveis foram ajustadas por peso e estatura (MARTINS, 2017).

Estudos usando DXA para avaliação da massa magra em adultos com NF1 não foram encontrados durante a revisão bibliográfica nas bases de dados MEDLINE e SciELO realizada em março de 2018. A maior parte dos estudos que utilizam a densitometria avaliam apenas as características ósseas na doença, sem detalhamento dos compartimentos corporais. Dulai e colaboradores usaram a DXA em 23 crianças com NF1 com idades entre 5 e 17 anos, e o objetivo principal era avaliar a densidade mineral óssea que foi menor nestes voluntários. Os autores citam que a massa magra total (do inglês *lean tissue mass*) ajustada pela altura foi normal, mas com uma diminuição do conteúdo mineral ósseo relativo à massa magra (DULAI *et al.*, 2007).

Percebe-se, dessa maneira, que uma análise controlada da composição corporal em indivíduos com NF1 pode ser importante, uma vez que os estudos apresentam resultados discrepantes, e utilizaram métodos diferentes. Além disso, caso a opção seja a utilização de um método mais simples, conhecer o método e a equação que mais se adequem à NF1 pode facilitar a assistência na prática clínica cotidiana.

2.6. Avaliação das características ósseas

O osso é um tecido complexo e dinâmico, com funções importantes como proteção de órgãos, suporte para a musculatura, produção de células sanguíneas, reserva de minerais, movimentação e equilíbrio ácido-base. Esse tecido é composto pela matriz orgânica, que possui aproximadamente 95% de colágeno tipo 1, e pela matriz inorgânica, composta pelos sais minerais, principalmente cálcio e fósforo, mas também magnésio, sódio, potássio, entre outros. Além disso, esse tecido é constituído por células, como os osteoblastos, osteoclastos, osteócitos e células osteogênicas (BONJOUR, 2016; GUYTON; HALL, 2011).

Esse tecido cresce normalmente até o início da vida adulta, quando o indivíduo atinge o seu pico de massa óssea, mas depois encontra-se em constante remodelamento pela ação de osteoclastos, que fazem a degradação da matriz óssea

e de colágeno, e pela ação dos osteoblastos, que sintetizam matriz óssea. Vários fatores interferem nesse remodelamento, como características genéticas, fatores hormonais, como o fator de crescimento tipo insulina 1 (IGF-1) e hormônios sexuais, características nutricionais e aspectos mecânicos, como exercício físico e peso corporal (BONJOUR, 2016). Em função de estilo de vida sedentário e hábitos alimentares inadequados, observa-se cada vez mais indivíduos jovens com alterações ósseas degenerativas (BONJOUR, 2016; COMPSTON *et al.*, 2017).

A saúde óssea tem uma relação muito próxima com o envelhecimento, tanto que o diagnóstico de osteoporose é realizado normalmente em mulheres pós-menopausa e homens acima de 50 anos. A maior parte das pessoas não cuida e não se previne de alterações ósseas na fase jovem e adulta, e somente se preocupam quando tem uma doença óssea instaurada, como osteoporose ou osteopenia. A osteoporose é definida como uma doença esquelética sistêmica progressiva caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas. Já a osteopenia é caracterizada por uma redução da massa óssea sem alteração na microarquitetura do tecido. O diagnóstico é realizado segundo critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) em indivíduos com idade mais avançada. Indivíduos mais jovens (mulheres pré-menopausa e homens abaixo de 50 anos) normalmente não recebem o diagnóstico de osteoporose ou osteopenia, e sim massa óssea abaixo do esperado para a idade (ISCD, 2015; COMPSTON *et al.*, 2017).

Uma vez que a força do osso é proporcional à massa óssea, a medição da massa óssea, ou densidade óssea, fornece o diagnóstico de osteopenia/osteoporose e estima o risco de fraturas de um indivíduo. A densitometria óssea através da DXA é considerada o método padrão-ouro para avaliação das características ósseas. As medições quantitativas da densidade óssea da coluna e fêmur são bastante empregadas na prática e fazem parte dos manuais de osteoporose e são recomendados pela Sociedade Internacional para Densitometria Clínica (ISCD – *The International Society for Clinical Densitometry*) (ISCD, 2015).

O exame de imagem fornece variáveis como o conteúdo mineral ósseo ou massa óssea (em gramas) e a densidade mineral óssea (DMO) (em g/cm²), e são os parâmetros medidos para análise quantitativa da massa óssea de um indivíduo. Entretanto, a medida isolada da DMO de um indivíduo não oferece um diagnóstico específico de osteoporose. Essa medida precisa ser comparada com valores normais de jovens do mesmo sexo e com indivíduos normais de mesmo sexo e idade e, em alguns casos, mesma etnia e peso. Os valores são, então, expressos como porcentagem ou desvio-padrão em relação a essa população. Para isso, são usados os índices T-score em indivíduos mais velhos que entram nos critérios de diagnóstico de osteoporose, ou então o Z-score, mais utilizado em indivíduos jovens, adultos ou crianças. O índice Z-score mede a diferença entre a DMO do voluntário e a DMO média da população de mesma idade, sexo e etnia (ISCD, 2015).

Os equipamentos de densitometria óssea são baseados na medida da atenuação do feixe de radiação quando ele passa através do osso. Em 1987, a Hologic® introduziu a tecnologia DXA, onde a fonte radioativa usada anteriormente foi substituída por um tubo de raios X, cujo alto fluxo de fótons permite tempos de varredura mais curtos, em torno de 6 minutos (HEYMSFIELD *et al.*, 2005; ISCD, 2015).

2.6.1. Avaliação das características ósseas na NF1

A NF1 é uma doença com acometimento sistêmico, inclusive com alterações esqueléticas. Essas alterações esqueléticas são frequentes e bem documentadas na NF1, dentre as quais observa-se 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, outros ossos longos e asa do esfenoide). Cerca de 20% das crianças com NF1 apresentam escoliose, que podem ser de dois tipos: escoliose distrófica e escoliose não-distrófica (BATISTA *et al.*, 2015; YOSHIDA *et al.*, 2018).

Alguns estudos têm mostrado uma redução da massa óssea e um aumento de quadros de osteoporose e osteopenia em indivíduos com NF1, sugerindo que a osteopenia se constitua em um defeito generalizado do metabolismo ósseo na NF1, embora não se saiba o mecanismo responsável por essas alterações (BATISTA *et*

al., 2015). Alguns estudos experimentais sugerem que a neurofibromina tenha um papel central nessas alterações, já que ela regula negativamente a função da RAS, e controla a proliferação celular, diferenciação e apoptose no tecido ósseo. Foi demonstrado que a atividade de osteoclastos está aumentada em ratos com NF1 devido a um aumento da função da RAS (YANG *et al.*, 2006; WU *et al.*, 2006; STEVENSON *et al.*, 2011b; POYRAZOGLU *et al.*, 2017).

Esse mecanismo associado à via RAS pode estar associado às alterações ósseas na NF1, uma vez que em outras rasopatias, como a Síndrome de Costello, a densidade mineral óssea também é reduzida (STEVENSON *et al.*, 2011a; LEONI *et al.*, 2014).

A maior parte dos estudos que avaliaram a densidade mineral óssea na NF1 foram realizados em crianças, demonstrando redução da massa óssea nessa população quando comparados com voluntários saudáveis (STEVENSON *et al.*, 2005; DULAI *et al.*, 2007; LODISH *et al.*, 2012; POYRAZOGLU *et al.*, 2017). Poucos estudos foram realizados em adultos e serão descritos na sequência. Todos eles também confirmam essa redução da massa óssea entre os indivíduos com NF1 (ILLES *et al.*, 2001; KUORILEHTO *et al.*, 2005; LAMMERT *et al.*, 2005).

Lammert e colaboradores avaliaram 104 adultos com NF1 com idade entre 20 e 80 anos. Os autores usaram a ultrassonografia quantitativa e compararam os achados com valores de referência para a população não acometida pela doença, encontrando valores de DMO mais baixos nos adultos com NF1. Não houve inclusão de um grupo controle (LAMMERT *et al.*, 2005).

Em um estudo com 26 indivíduos com NF1 com idades entre 24 e 73 anos, incluindo na análise mulheres pré e pós-menopausa e homens tanto abaixo quanto acima de 50 anos, os autores encontraram menor DMO ($P=0,028$) e massa óssea ($P<0,001$) no grupo NF1. Entre os participantes do grupo NF1 foram encontrados 7 casos de osteoporose e 13 casos de osteopenia. Já no grupo controle, foram 13 casos de osteopenia e somente um caso de osteoporose. Esse estudo usou a densitometria por DXA. A gordura total foi semelhante nos dois grupos, e a massa magra não foi descrita (KUORILEHTO *et al.*, 2005).

O estudo de Illés e colaboradores demonstrou menor DMO na coluna em 12 indivíduos com NF1 com idade variando entre 7,6 a 42,7 anos, avaliada pelo Z-score usando a DXA. Também não houve inclusão de grupo controle (ILLES *et al.*, 2001).

Percebe-se que, embora sejam poucos os estudos em adultos com NF1, todos demonstram redução da DMO e do conteúdo mineral ósseo nos indivíduos com a doença, motivo pelo qual a correlação dessas variáveis com parâmetros de força muscular, composição corporal e consumo alimentar deve ser investigada na NF1.

Um fator que também pode contribuir para a redução da DMO é a deficiência de 25-hidroxivitamina D (25-OH-D₃). Lammert e colaboradores demonstraram que 55 voluntários com NF1 apresentaram uma média de 25-OH-D₃ no soro de $14,0 \pm 1,6$ ng/mL em comparação com $31,4 \pm 1,7$ ng/mL em 58 controles saudáveis ($P < 0,0001$) (LAMMERT *et al.*, 2006). Doenças crônicas, má nutrição e carga tumoral associada à NF1 são fatores adicionais que podem afetar a DMO nessa população (LODISH *et al.*, 2012). Não foram encontrados estudos avaliando a DMO em indivíduos brasileiros com NF1.

2.7. Avaliação da força muscular

A avaliação da força muscular ganha importância uma vez que faz parte das definições de sarcopenia. Embora a sarcopenia seja comum com o envelhecimento, cada vez mais observa-se indivíduos jovens com essa característica. O diagnóstico de sarcopenia requer normalmente menor massa muscular associada com menor força e/ou menor função muscular (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). A força de preensão muscular é normalmente a técnica de aferição mais recomendada para avaliação da força muscular e é o método mais simples para essa avaliação na prática clínica. Estudos longitudinais confirmam que a força de preensão manual diminui com o aumento da idade (ROBERTS *et al.*, 2011; FRITZ; McCARTHY; ADAMO, 2017).

O teste de preensão manual é um método válido e representativo da força total a partir dos músculos dos membros superiores (ALENCAR *et al.*, 2012; BODILSEN *et al.*, 2015; HAIDAR *et al.* 2004). Força manual aumentada é relacionada com melhor performance em habilidades funcionais, como caminhar ou levantar-se de uma cadeira (GOINS *et al.*, 2011; ROBERTS *et al.*, 2014). Já a redução dessa medida é associada com quedas, redução de qualidade de vida, aumento do tempo de internação quando necessária, além de um aumento de mortalidade (GALE *et al.*, 2007; COOPER; KUH; HARDY, 2010; ROBERTS *et al.*, 2011; BOHANNON, 2015).

Para mensurar a força de preensão manual vários equipamentos foram desenvolvidos e são classificados em quatro categorias básicas: hidráulica, pneumático, mecânico e extensômetros. O dinamômetro JAMAR[®] foi desenvolvido por Bechtol em 1954 e consiste em um sistema hidráulico de aferição. Este equipamento é considerado o instrumento mais aceito e o padrão-ouro para avaliar a força de preensão manual segundo a *American Society of Hand Therapists* (ASHT). É relativamente simples, apresenta uma leitura rápida e direta, e pode ser utilizado em diferentes áreas de pesquisa (BOHANNON *et al.*, 2006).

A aferição da força muscular pelo teste de preensão manual pode ser utilizada facilmente, mas diversos fatores podem interferir na medida e precisam ser considerados, como a escolha do dinamômetro, tamanho das mãos e unhas, mão dominante, posição do corpo, instruções para o correto procedimento, intervalo entre as medidas, número de medidas, duração do tempo de contração e o horário do dia (DIAS *et al.*, 2010; ROBERTS *et al.*, 2011; DODDS *et al.*, 2016). Além disso, essa variável é também influenciada pelo peso, estatura, idade e sexo (FERNANDES; MARINS, 2011).

2.7.1. Avaliação da força muscular na NF1

A força muscular reduzida na doença foi descrita pela primeira vez em 2009 por uma pesquisa também realizada no CRNF-MG. Nesse estudo, Souza e colaboradores comparam 21 indivíduos com NF1 com idades entre 17 e 60 anos e autodeclarados sedentários com 21 controles pareados por sexo, idade e nível de atividade física. Foi utilizado um dinamômetro brasileiro da marca Kratos[®] e os autores

demonstraram que tanto os homens quanto as mulheres com NF1 apresentaram redução da força máxima (F_{max}) e da força por unidade de área (F_{area}) (SOUZA *et al.*, 2009b). Essas duas variáveis fazem parte desta pesquisa e serão detalhadas na metodologia.

Conforme citado anteriormente, em 2005, Stevenson e seus colaboradores haviam demonstrado menor área de secção transversal muscular em crianças com NF1, mas sem avanços quanto à fisiopatologia deste achado (STEVENSON *et al.*, 2005). Uma vez que menor massa muscular pode implicar em menor força muscular, essa informação associada ao estudo de Souza e colaboradores (SOUZA *et al.*, 2009b) despertou o interesse pelos aspectos musculares entre os pesquisadores em NF1.

Desde então, muitos estudos começaram a investigar os prováveis mecanismos que pudessem explicar as alterações musculares na NF1, envolvendo força, massa muscular e função muscular. A neurofibromina é expressa em vários tecidos, dentre eles o músculo. Guttman e colaboradores identificaram em 1995 duas isoformas de neurofibromina (tipos 3 e 4) expressas no músculo, sugerindo que essa variação também pode influenciar o desenvolvimento e a diferenciação muscular (GUTTMAN *et al.*, 1995).

Segundo Sullivan e colaboradores em um estudo com modelo animal, a perda da neurofibromina no músculo esquelético resulta em uma miopatia metabólica associada com acúmulo de gordura intramiocelular, aumento de triglicerídeos e aumento da atividade da ácido graxo sintase (FAS, do inglês *fatty acid synthase*), e desregulação da função mitocondrial nesses músculos (SULLIVAN *et al.*, 2014).

Ainda pensando em prováveis mecanismos para explicar esse fenótipo de força muscular reduzida na NF1, Summers e colaboradores recentemente analisaram biópsias musculares de 6 crianças com NF1 e observaram fibrose e infiltração de células mononucleares, além de um considerável acúmulo de lipídio intramiocelular em todas as amostras, que apresentou correlação com redução da expressão da neurofibromina. A partir dessas observações, os autores testaram modelos animais que reproduziram todas as características patológicas observadas nas biópsias musculares humanas. Os animais apresentaram também acúmulo de lipídio

intramiocelular que foi fortemente correlacionado com uma fraqueza muscular. Os autores, na sequência, testaram uma dieta enriquecida com ácidos graxos de cadeia média (AGCM), reduzida em ácidos graxos de cadeia longa (AGCL) e aumentada em carnitina na dose de 300mg/kg/dia nesses modelos animais. Após 8 semanas, no grupo que recebeu AGCM e carnitina, houve um aumento de 45% na força muscular e redução de 71% no acúmulo de lipídio intramiocelular (SUMMERS *et al.*, 2018).

A maior parte dos estudos de força muscular na NF1 foi realizada com crianças (JOHNSON *et al.*, 2012; CORNETT *et al.*, 2015; SOUCY *et al.*, 2015). Em 2012, Stevenson e colaboradores avaliaram a força muscular em diversas rasopatias, dentre elas a NF1. Foram incluídos 59 indivíduos com NF1 com idades entre 5 e 22 anos e comparados com 53 voluntários não acometidos por nenhuma das rasopatias avaliadas. A força de preensão manual média usando o dinamômetro Takei® (Takei Scientific Instruments, Tóquio, Japão) foi menor nos indivíduos com NF1 (14,20 kg e 18,22 kg, $P < 0,001$) (STEVENSON *et al.*, 2012). Outro estudo demonstrou também redução da força de extensão do quadril e da força e potência de salto em indivíduos com NF1 (JOHNSON *et al.*, 2012).

Souza demonstrou em sua tese de doutorado que a aptidão física é reduzida em indivíduos com NF1. Foram avaliados 22 voluntários com a doença comparados com 22 controles saudáveis, com idades entre 19 e 58 anos. A distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, o VO_2 máximo e a força dos músculos respiratórios foram menores na NF1. Além disso, também foi demonstrada menor força máxima por unidade de área (em N/cm^2) usando o teste de preensão manual (SOUZA, 2013; SOUZA *et al.*, 2013).

Em um estudo com 30 crianças com NF1 com idades entre 4 e 16 anos, os voluntários com a doença apresentaram fraqueza muscular em todos os 15 músculos avaliados. Esse achado começou e se manteve durante infância, sem diferenças entre os sexos (CORNETT *et al.*, 2015).

Essa fraqueza na NF1 pode trazer também alterações de fala nos indivíduos com a doença. Em 2015, Silva e colaboradores demonstraram que os indivíduos com NF1

apresentam maior prevalência das alterações fonoarticulatórias com repercussões significantes sobre as funções de respiração, mastigação, deglutição e fala. Essas alterações estiveram relacionadas com a redução global da força máxima no teste de preensão manual nos indivíduos acometidos pela doença (SILVA; SANTOS; REZENDE, 2015).

2.8. Avaliação do consumo alimentar

A investigação do consumo alimentar é um dos grandes desafios em pesquisas nutricionais. O inquérito alimentar consiste em método indireto de avaliação do estado nutricional, sendo adequado na detecção de deficiências nutricionais em seus estágios iniciais (BUZZARD, 1994; LOPES *et al.*, 2003). Em pesquisas de caráter populacional, o conhecimento da proporção de indivíduos que apresentam ingestão acima ou abaixo das recomendações dietéticas norteia o planejamento de ações de saúde (SLATER; MARCHIONI; FISBERG, 2004). Os hábitos alimentares de um indivíduo podem não só afetar a maneira como a predisposição genética é expressa, mas também interagir com outros fatores de estilo de vida como atividade física, tabagismo, entre outros (NASKA; LAGIOU; LAGIOU, 2017).

Avaliar o que um indivíduo ingere como alimento não é uma tarefa simples e erros de aferição podem estar presentes e precisam ser levados em consideração na análise e interpretação dos resultados (NASKA; LAGIOU; LAGIOU, 2017). Para estimar a prevalência da inadequação da ingestão de determinado nutriente, é necessário calcular seu consumo pelo grupo populacional de interesse, comparando-o com padrões de referência. As “*Dietary Reference Intakes*” (DRI), um dos padrões disponíveis, são estimativas quantitativas para o planejamento e avaliação de dietas de populações saudáveis. Incluem as RDA (*Recommended Dietary Allowance*) como metas de consumo, e mais três valores adicionais: AI (*Adequate Intake*), EAR (*Estimated Average Requirement*) e UL (*Tolerable Upper Intake Level*) (IOM, 2000; MARCHIONI; FISBERG, SLATER, 2002; IOM, 2003).

Vários métodos foram desenvolvidos para estimar o consumo de nutrientes, dentre os quais pode-se citar o questionário de frequência alimentar (QFA), o recordatório de 24 horas (R24h) e o registro alimentar (RA) como os mais utilizados (FISBERG *et*

al., 2005; ECONOMOS *et al.*, 2008; NASKA; LAGIOU; LAGIOU, 2017). Nessa pesquisa utilizou-se o R24h e o RA.

O R24h é realizado através de entrevista pessoal conduzida por entrevistador treinado e consiste na quantificação todos os alimentos e bebidas consumidos nas últimas 24 horas que antecedem a entrevista. Dentre as vantagens do R24h estão o curto espaço de tempo para administração, baixo custo, a não-interferência do indivíduo ao alterar sua alimentação e o fato de poder ser utilizado em qualquer idade e em analfabetos. Porém há limitações do método: depende da memória do entrevistado, não estima a ingestão habitual, e ainda existe a dificuldade de quantificar o tamanho das porções. Para estimativa de consumo habitual e não diário, é necessária a aplicação de pelo menos três dias, incluindo um dia referente ao final de semana. Essa limitação se deve à elevada variabilidade do consumo de nutrientes intrapessoal e interpessoal (SLATER *et al.*, 2003; CAVALCANTE; PRIORE; FRANCESCHINI, 2004; FISBERG *et al.*, 2005; NASKA; LAGIOU; LAGIOU, 2017).

Neste sentido, na coleta de dados utilizando o R24h, é necessário que o sujeito responda detalhadamente sobre o tamanho e o volume da porção consumida. Para isso, o entrevistador faz uso de álbuns de fotografias, medidas geométricas ou caseiras. É importante que se interrogue sobre a quantidade realmente consumida, bem como se façam perguntas que possibilitem quantificar as sobras, e sobre a forma de preparação (frito, assado, cozido etc.). Além disso, alimentos comumente adicionados, como a margarina, sal, e aqueles que são consumidos fora das refeições, como biscoitos e bebidas, são facilmente esquecidos, devendo o entrevistador chamar atenção para eles, sem, no entanto, induzir as respostas (THOMPSON; BYERS, 1994; FISBERG *et al.*, 2005).

Já o RA consiste na anotação, em um diário alimentar, de todos os alimentos e bebidas consumidos em um período de tempo. Geralmente é feito pelo próprio participante ou por seu responsável. O tempo de anotação depende do objetivo, sendo mais comum de 3 a 5 dias, já que períodos superiores podem comprometer a aderência ao estudo e a fidedignidade dos dados. É um método bem aceito para calcular a ingestão de grupos por ser rápido, menos cansativo ao voluntário e não

depender de sua memória, uma vez que as anotações são feitas logo após o consumo alimentar. A limitação do método é que o indivíduo necessita ser alfabetizado e há dificuldade no registro das refeições realizadas fora do domicílio, além da possibilidade de interferência no consumo de alimentos pelo voluntário (SLATER *et al.*, 2003; CAVALCANTE; PRIORE; FRANCESCHINI, 2004; FISBERG *et al.*, 2005; NASKA; LAGIOU; LAGIOU, 2017).

Não existe um método padrão-ouro para avaliação da ingestão de alimentos e nutrientes, estando todos sujeitos a erros inerentes ao indivíduo e ao planejamento, assim como à aplicação e à análise dos dados (LOPES *et al.*, 2003; SLATER; MARCHIONI; FISBERG, 2004). Desta forma, a seleção ou desenvolvimento de um instrumento de medição é um passo crítico no delineamento de estudos epidemiológicos sobre estas questões alimentares (SLATER *et al.*, 2003; NASKA; LAGIOU; LAGIOU, 2017).

2.8.1. Avaliação do consumo alimentar na NF1

As pesquisas de nutrição na NF1 ainda são escassas e a investigação do consumo alimentar é mais rara ainda. O estudo de Souza e colaboradores, que antecedeu a esta pesquisa, avaliou o consumo de nutrientes em indivíduos com NF1. Tratou-se de um estudo descritivo realizado com 60 adultos com a doença. Os homens com NF1 apresentaram consumo de calorias e gasto energético diário maior que as mulheres com a doença. Quarenta e três voluntários (71,7%) apresentaram consumo energético abaixo do gasto energético diário estimado. Quinze indivíduos (25%) apresentaram consumo excessivo de gorduras. Para os homens com NF1, a inadequação de consumo foi alta em magnésio (87,28%), vitamina D (85,19%), cálcio (73,02%) e piridoxina (61,13%). Entre as mulheres com NF1, a inadequação de consumo foi elevada em vitamina D (90,37%), cálcio (88,40%), magnésio (85,00%) e piridoxina (83,44%). Quarenta e seis indivíduos (76,7%) apresentaram consumo de ácidos graxos saturados acima do recomendado pela OMS. Todos os voluntários consumiram sódio acima dos valores UL (SOUZA *et al.*, 2015).

Koga e colaboradores não realizaram uma investigação específica do consumo alimentar em indivíduos com NF1, porém fizeram um estudo cujo objetivo era avaliar

características musculares, nutricionais e metabólicas nessa população. Nesse estudo, os autores demonstraram IMC reduzido em homens com NF1 comparados ao grupo controle, e eles propõem 3 categorias que poderiam explicar essa diferença no IMC: ingestão calórica, volume muscular e metabolismo. Para o argumento de que a ingestão nutricional poderia explicar as alterações de IMC, o estudo mostrou uma redução dos níveis de triglicérides na NF1 comparados ao grupo controle. Segundo os autores, como os níveis de triglicérides refletem parcialmente a ingestão calórica, provavelmente os indivíduos com NF1 consomem menos calorias, resultando em menor IMC. Vale a pena reforçar que o estudo não avaliou a ingestão de calorias ou nutrientes (KOGA; YOSHIDA; IMAFUKU, 2016). Dessa maneira, percebe-se que a análise do consumo alimentar em indivíduos com NF1 ainda é pouco descrita e necessita ser melhor estudada.

Martins, em sua tese de doutorado, avaliou o consumo alimentar em 40 indivíduos com NF1 comparados com 40 controles e não encontrou diferença no consumo de nenhum nutriente avaliado, mesmo após o ajuste por peso e estatura. Foram avaliados nesse estudo calorias, carboidratos, açúcares totais, frutose, sacarose, fibra, proteína, lipídios, ácidos graxos monossaturados, poli-insaturados e saturados, ômega 3, colesterol, zinco, magnésio, selênio e vitamina D (MARTINS, 2017).

3. OBJETIVO

3.1. Objetivo Geral

Estudar o gasto energético total e de repouso em indivíduos com NF1, e suas relações com a composição corporal, força muscular, aspectos ósseos e o consumo alimentar.

3.2. Objetivos Específicos

- Avaliar o GET e o GER em indivíduos com NF1 comparados com controles saudáveis pareados por sexo, idade, IMC e nível de atividade física.
- Verificar associações entre o GET e o GER com a composição corporal, consumo alimentar, força muscular e aspectos ósseos.
- Comparar os resultados de calorimetria indireta com equações preditivas para o GER.
- Comparar os resultados do GET com equações preditivas para o gasto energético diário.
- Comparar os resultados de percentual de gordura avaliado por meio da densitometria de corpo total usando DXA com equações preditivas a partir de dobras cutâneas e bioimpedância elétrica.

4. POPULAÇÃO E MÉTODOS

4.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo analítico, observacional, de caráter transversal, do tipo caso-controle, com inclusão de voluntários com NF1 confirmada clinicamente, atendidos no CRNF-MG, Anexo de Dermatologia do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG – Ambulatório Professor João Gontijo, e comparados com voluntários não acometidos pela NF1, pareados por idade, sexo, IMC e nível de atividade física. A Figura 4 apresenta o delineamento do estudo.

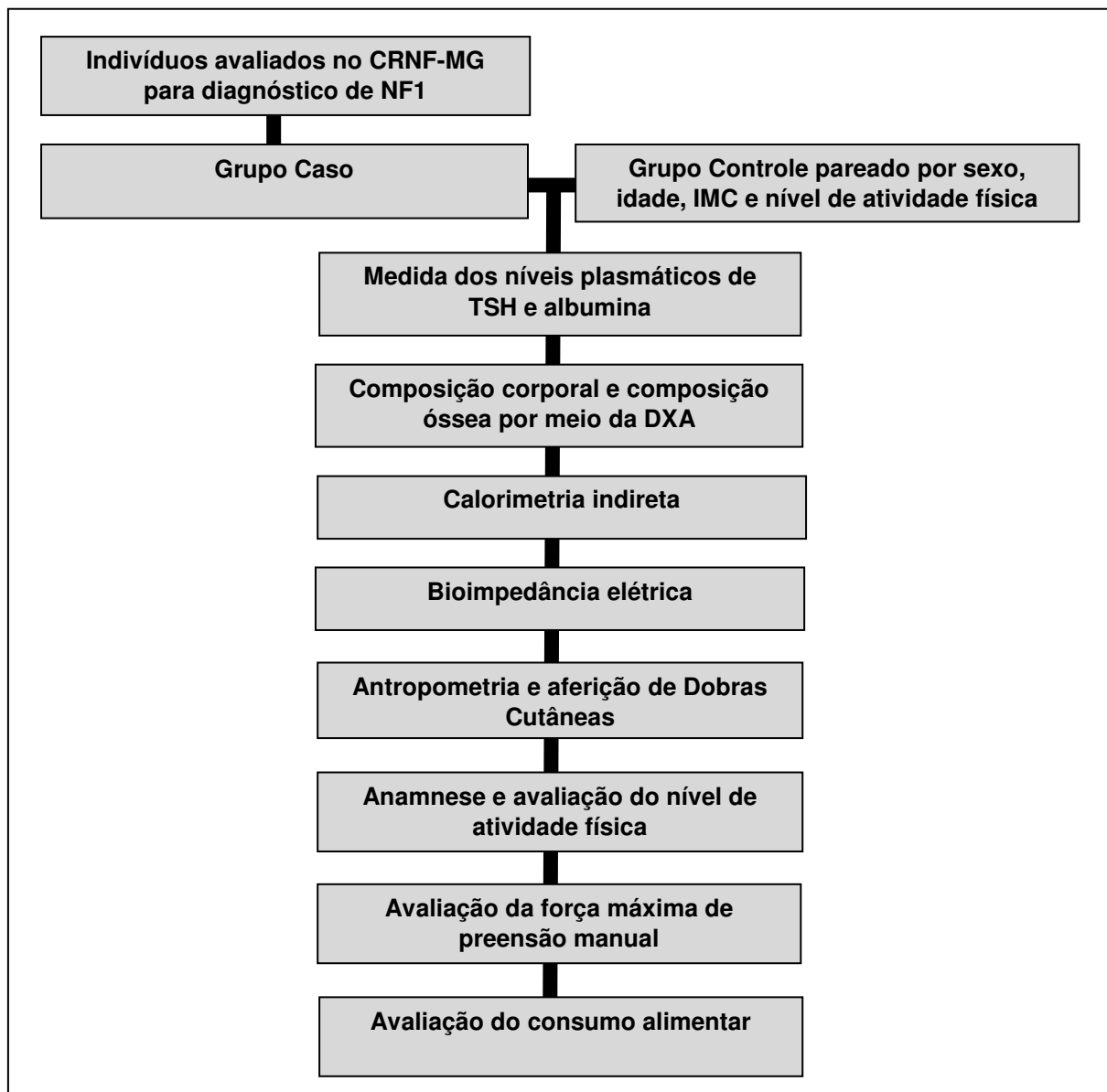


FIGURA 4: Delineamento do estudo

4.2. Casuística

A amostra foi calculada considerando como referência os valores de GER e desvio-padrões encontrados em um pré-teste realizado em dez voluntários de cada grupo do estudo. O pré-teste apresentou desvio-padrão combinado entre o grupo controle e o grupo intervenção de 488 kcal para o GER.

Os resultados a seguir foram obtidos para o cálculo do tamanho amostral, considerando os valores dos parâmetros de significância estatística do teste, e uma diferença mínima significativa (DMS) de 300, 400, 500 e 600 kcal. Quanto menor é a DMS, maior é a precisão. A partir destes valores e considerando a técnica estatística necessária para responder ao objetivo principal deste estudo foram realizados os cálculos do tamanho amostral necessário para se detectar uma diferença mínima, considerando a significância desejada e um poder específico. Os resultados obtidos são mostrados no Quadro 2.

QUADRO 2: Tamanho amostral mínimo necessário para cada um dos grupos, considerando diferentes níveis de DMS e poder do teste.

DMS	Poder		
	0,8	0,9	0,95
600	12	15	18
500	16	21	26
400	24	32	39
300	42	56	69

Nota: DMS - diferença mínima significativa; Nível de significância = 0,05

Para este estudo optou-se então por considerar uma DMS de 400 unidades e com um poder do teste de 80%, comumente aceito na literatura (SIQUEIRA; TIBURCIO, 2011), sendo necessários um mínimo de 24 indivíduos em cada grupo.

4.3. População estudada – inclusão, exclusão e recrutamento

4.3.1. Grupo NF1

Foi constituído por indivíduos com diagnóstico confirmado clinicamente de NF1 realizado previamente pela equipe médica do CRNF-MG. Os voluntários desse estudo foram convidados por meio de contato telefônico ou correio eletrônico,

usando para isso o cadastro de pacientes do CRNF-MG. Todos os procedimentos prévios para as avaliações foram informados durante o agendamento, e reforçados na véspera da avaliação. Esse grupo também foi orientado a indicar, caso quisessem, parentes não acometidos pela doença para o grupo controle.

4.3.1.1. Critérios de inclusão

- a) Indivíduos com diagnóstico confirmado clinicamente de NF1, considerando-se os critérios diagnósticos do Consenso de 1987 do NIH, e que apresentassem no mínimo três critérios para o diagnóstico de NF1. A opção pela adoção de três critérios foi usada para excluir possíveis indivíduos com síndrome de Legius (RODRIGUES *et al.*, 2014).
- b) Aceitarem participar do estudo com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).
- c) Ter idade igual ou acima de 18 anos, independente do sexo.

4.3.1.2. Critérios de exclusão

- a) Voluntários com limitações musculoesqueléticas nos membros superiores e/ou inferiores, como sequela de acidente vascular cerebral, atrofia secundária a lesão expansiva de sistema nervoso central, neurofibroma plexiforme gigante que comprometessem a avaliação nutricional na mensuração dos dados.
- b) Voluntários com lesões malignas.
- c) Voluntários em uso de medicamentos que possam interferir na avaliação nutricional, beta-bloqueadores, antiácidos, sulfassalazina.
- d) Voluntários com doenças que dificultem a deglutição ou que apresentassem hábito alimentar alterado em função de doença específica.
- e) Voluntários com hipotireoidismo, como possível fator de confusão na interpretação da calorimetria indireta.
- f) Voluntários com albumina baixa, que pode estar relacionado com desnutrição e ser um fator de confusão na interpretação dos dados. Como a albumina apresenta limitações em detectar alterações agudas em função da sua meia-vida prolongada, a perda de peso recente também foi avaliada.

- g) Voluntários com perda de peso recente maior ou igual a 10% nos últimos 6 meses, que também pode estar relacionada com uma desnutrição e interferir na interpretação dos dados.
- h) Mulheres na pós-menopausa, e homens acima de 50 anos, com possibilidade de diagnóstico de osteoporose e que poderiam interferir na análise da densitometria. A informação sobre menopausa foi coletada durante o exame de densitometria.

4.3.2. Grupo Controle

Foi constituído por voluntários não acometidos pela doença convidados após avaliação dos voluntários do Grupo NF1, também confirmados clinicamente. A opção inicial foi convidar acompanhantes dos indivíduos com NF1 ou parentes que não residam na mesma moradia, vizinhos ou amigos, com condições socioeconômicas semelhantes, uma vez que também seria realizada avaliação do consumo alimentar, e essa condição é um fator influenciador importante neste quesito (BELIK, 2003). Não foram incluídos pais ou irmãos nesse estudo. Quando não foi possível conseguir acompanhantes ou parentes que não residam na mesma moradia, pessoas da comunidade foram convidadas, respeitando os critérios de inclusão. Optou-se nesse estudo pelo pareamento também por IMC e nível de atividade física, além dos parâmetros tradicionais de sexo e idade, uma vez que dentre os objetivos da pesquisa encontra-se a avaliação de força muscular, e o nível de atividade física diferente poderia afetar essa variável.

4.3.2.1. Critérios de inclusão

- a) Apresentar sexo, idade, IMC e nível de atividade física semelhantes aos voluntários avaliados no Grupo NF1.
- b) Aceitarem participar do estudo com assinatura do TCLE.
- c) Ter idade igual ou acima de 18 anos, independente do sexo.

4.3.2.2. Critérios de exclusão

Foram adotados os mesmos critérios de exclusão adotados e descritos no Grupo NF1 (item 4.3.1.2).

4.4. Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG), conforme parecer número 776.524 (Anexo A). Todos os voluntários assinaram o TCLE após receberem as devidas explicações sobre a pesquisa (Apêndices B e C).

4.5. Variáveis do estudo

4.5.1. Exames bioquímicos para critérios de exclusão

Foram realizadas as dosagens do hormônio tireoestimulante (TSH) e albumina, que fazem parte dos critérios de exclusão desse estudo, e poderiam interferir nas interpretações dos resultados da densitometria e da calorimetria.

Todos os exames foram realizados no mesmo laboratório e no mesmo dia da coleta de todos os outros parâmetros. Os níveis de normalidade adotados nesse estudo foram fornecidos pelo laboratório onde foram realizados. A faixa de referência para o TSH Basal (3ª geração) foi de 0,55 a 4,78 mIU/mL e para a albumina foi de 3,5 a 5,5 g/dL.

4.5.1.1. Estratégia complementar aos exames

A albumina sérica ainda é utilizada na prática clínica como um indicador de desnutrição, principalmente desnutrição proteico-calórica. Porém o seu uso de forma isolada recebe críticas, uma vez que devido a sua meia-vida prolongada, este marcador perde sua importância na detecção de alterações agudas, como traumas, sepse, doenças hepáticas. Quadros de acidose metabólica, ingestão proteica insuficiente e inflamação também podem estar associados com uma redução na síntese de albumina (FUHRMAN; CHARNEY; MUELLER, 2004; LEE *et al.*, 2015; KIM *et al.*, 2017).

Para complementar a utilização da albumina nesse estudo, os voluntários dos grupos NF1 e controles foram perguntados se havia acontecido uma perda de peso

recente nos últimos 6 meses, uma vez que esse parâmetro também pode ser usado para avaliar riscos de desnutrição quando a perda de peso for maior ou igual a 10% nesse período, segundo consensos da Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (ASPEN, do inglês *The American Society of Parenteral and Enteral Nutrition*) e da Sociedade Europeia para Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) (WHITE *et al.*, 2012; CEDERHOLM *et al.*, 2015).

Cada voluntário foi questionado se havia acontecido uma perda de peso nos últimos 6 meses. Também foram questionados se recordavam o peso que tinham nessa época para comparação com o peso atual utilizado nessa pesquisa. E para complementar ainda mais essa informação, os prontuários do Grupo NF1 no CRNF-MG foram consultados para observar o peso registrado durante o atendimento médico nesse período de 6 meses.

4.5.2. Avaliação nutricional individual

O atendimento nutricional foi individual, realizado unicamente pelo nutricionista pesquisador, o que permite diminuir os erros por avaliador. Cada atendimento nutricional inicial teve duração média de 2 horas, incluindo todos os procedimentos detalhados na sequência.

4.5.3. Anamnese

Os participantes do estudo responderam a um Protocolo de Atendimento Nutricional, (Apêndice A) elaborado para este estudo, que aborda os dados demográficos (idade), socioeconômicos (renda *per capita*, número de pessoas na residência, escolaridade) e de saúde (tabagismo, consumo de bebida alcoólica, uso de medicamentos e suplementos alimentares).

O consumo de bebida alcoólica foi classificado em: frequente (1 a 4 vezes por semana), ocasional (1 a 3 vezes por mês) e abstinente (1 vez por ano ou nunca bebeu), adaptando as categorias propostas por Laranjeira no “Primeiro levantamento nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira” (LARANJEIRA *et al.*, 2007).

4.5.3.1. Nível habitual de atividade física

Para essa avaliação adotou-se a versão curta do Questionário Internacional de Atividades Físicas (*International Physical Activity Questionnaire*, IPAQ), validado internacional e nacionalmente, com diferentes faixas etárias, incluindo os adultos, que são o foco desse estudo (PARDINI *et al.*, 1997; MATSUDO *et al.*, 2001; CRAIG *et al.*, 2003). Esse questionário contém questões que permitem estimar o tempo gasto com as atividades diárias (frequência e duração), realizadas na semana que antecede sua aplicação, e permite classificar os indivíduos quanto ao nível de atividade física em baixo, moderado ou alto (IPAQ, 1999). Todos os voluntários responderam às perguntas durante a entrevista presencial. O questionário aplicado encontra-se no Apêndice A, juntamente com o Protocolo de Atendimento Nutricional.

4.5.4. Antropometria

Foram aferidos os seguintes parâmetros antropométricos: peso, estatura, perímetros do braço e da cintura. A partir das medidas de peso e altura foi calculado o IMC. A aferição das medidas antropométricas seguiu o padrão proposto pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995; WHO, 2000).

Peso: o peso foi aferido em balança Filizola[®], digital, capacidade 150 kg, com divisão de 100g, com o indivíduo em posição ereta, com o mínimo de roupa possível ou com roupas leves, descalços, com ou sem meias. A balança foi a mesma durante todo o período de coleta de dados (WHO, 1995).

Estatura: a estatura foi aferida através do estadiômetro da própria balança Filizola[®], com o indivíduo em posição ereta, pés juntos e cabeça no plano de Frankfurt de costas para a balança, descalço ou com meias (WHO, 1995).

Perímetro do Braço (PB): padronizou-se o lado direito em todos os voluntários. A marcação do ponto médio foi realizada com o auxílio de fita graduada no ponto médio entre o acrômio e o olécrano, com o braço flexionado para identificação desses pontos ósseos. Para aferição do perímetro no ponto marcado, o indivíduo

estava na posição ereta, cabeça no plano de Frankfurt e com o braço relaxado na lateral do corpo e palma da mão voltada para a coxa (WHO, 1995).

Perímetro da cintura (PC): com o auxílio de fita métrica graduada, a PC foi avaliada ao final da expiração no ponto médio entre a última costela e a crista íliaca. Considerou-se os pontos de corte de 102 cm e 88 cm para homens e mulheres respectivamente, como gordura visceral muito aumentada e, 94 cm e 80 cm como gordura visceral aumentada (WHO, 2011).

Índice de Massa Corporal (IMC): para calcular o IMC é necessário dividir o peso, em quilogramas (kg), pela estatura, em metros (m), elevada ao quadrado, resultando em um valor expresso em kg/m². O Quadro 3 apresenta a classificação de IMC para adultos, segundo a OMS (WHO, 1995). Neste estudo, o IMC foi categorizado em baixo peso, peso normal ou excesso de peso (sobrepeso e todas as categorias de obesidade juntas) para a classificação do estado nutricional.

Quadro 3: Classificação de adultos de acordo com o IMC

Classificação	IMC (kg/m²)
Baixo peso	< 18,5
Eutrófico	18,5 – 24,99
Sobrepeso	25,00 – 29,99
Obeso	> 30,00

Nota: IMC: índice de massa corporal.

Fonte: WHO, 1995; WHO, 2000.

Superfície Corporal (SC): para calcular essa variável, utilizou-se a equação proposta por Du Bois e Du Bois (1916) a seguir. Na equação original, a altura é calculada em cm e o resultado em cm². No presente estudo, a altura foi considerada em metros (multiplicando a altura em cm por 100) e o resultado da SC apresentado em metros quadrados (m²), para comparação com outros estudos.

$$\text{Superfície Corporal (m}^2\text{)} = \text{Peso (kg)}^{0,425} \times \text{Altura (m)}^{0,725} \times 0,007184$$

4.5.5. Composição Corporal

4.5.5.1. Absorciometria com raios X de dupla energia (DXA)

Para análise dos compartimentos corporais, incluindo massa gorda, massa magra e massa óssea, foi utilizado a DXA, considerada o padrão-ouro para essa avaliação, utilizando o aparelho Discovery W Hologic® (Bedford, MA, EUA), versão de software 3.3.0 (Figura 5A). Os resultados foram interpretados por um profissional médico habilitado. As medidas de corpo inteiro apresentaram duração de 6 minutos, e foram realizadas com os voluntários deitados na posição supina e com remoção de todos os acessórios de metais, conforme recomendações do fabricante (Figura 5B). A sala é equipada com ar condicionado e a temperatura do ambiente foi constante durante todos os exames (NANA *et al.*, 2015; SHEPHERD *et al.*, 2017).

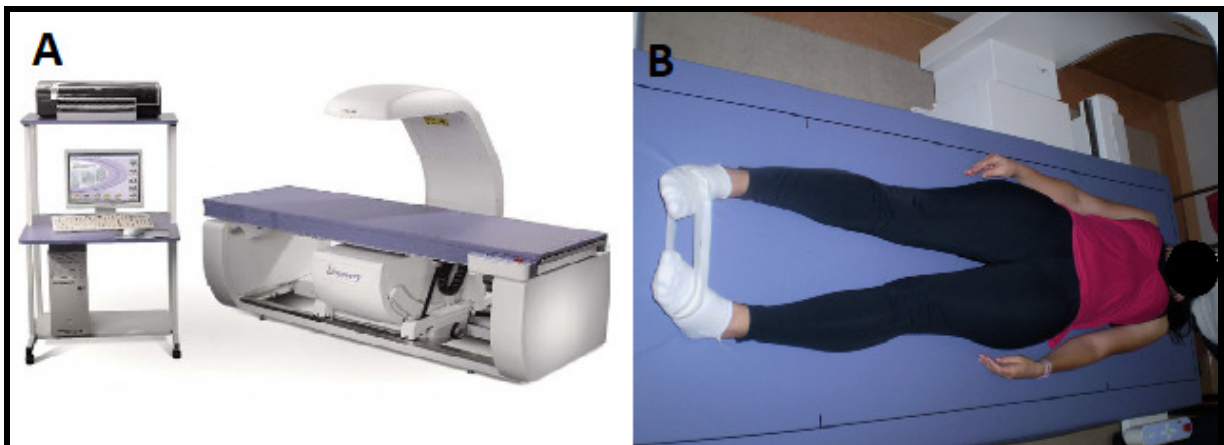


Figura 5: A) Aparelho de densitometria Discovery W Hologic®; B) Posicionamento do voluntário no exame de corpo total

Fonte: Foto da internet

Os valores fornecidos pelo aparelho foram interpretados em valores absolutos (massa gorda, massa óssea, massa magra e percentual de gordura). Para a classificação do percentual de gordura, adotou-se a definição proposta por Bray (2003), que considera o sexo e a faixa etária do indivíduo usando a DXA, conforme o Quadro 4. Assim como no IMC, o eutrófico foi considerado o percentual de gordura normal, acima dessa faixa de eutrofia, percentual de gordura elevado, agrupando os valores para sobrepeso e obesidade, e abaixo dessa faixa, percentual de gordura baixo.

Quadro 4: Classificação do percentual de gordura segundo Bray (2003)

	Percentual de Gordura (%)				
	IMC (kg/m ²)	Homens		Mulheres	
		20 – 39 anos	40 – 59 anos	20 – 39 anos	40 – 59 anos
Baixo peso	< 18,5	< 8,0	< 11,0	< 21,0	< 23,0
Eutrófico	18,5 – 24,9	8,0 – 20,9	11,0 – 22,9	21,0 – 32,9	23,0 – 34,9
Sobrepeso	25,0 – 29,9	21,0 – 25,9	23,0 – 28,9	33,0 – 38,9	35,0 – 40,9
Obeso	> 30	> 26,0	> 29,0	> 39,0	> 41,0

Nota: IMC: índice de massa corporal

Fonte: BRAY, 2003.

Foram calculados também alguns índices com as variáveis fornecidas pela DXA, como massa magra apendicular (MMA), índice de massa magra apendicular (IMMA) ajustado pelo IMC e índice de gordura corporal (IGC).

Massa magra apendicular (MMA): essa variável foi calculada de acordo com a equação seguinte, somando-se os valores de massa magra de braços e pernas fornecidos pela DXA. O aparelho fornece essa variável nos membros superiores e inferiores, sem considerar a massa óssea.

$$\text{MMA} = \text{massa magra dos braços (kg)} + \text{massa magra das pernas (kg)}$$

Índice de massa magra apendicular ajustado pelo IMC (IMMA_{IMC}): esse índice foi proposto pelo Projeto Sarcopenia do Instituto Nacional de Saúde (*Foundation for the National Institute of Health Sarcopenia Project – FNIH*). Baseia-se em corrigir a MMA pelo IMC, que seria um parâmetro melhor para avaliar sarcopenia do que a correção pela altura, segundo os autores (STUDENSKI *et al.*, 2014). Na NF1, como os indivíduos apresentam estatura menor, o ajuste pelo IMC deve ser considerado.

$$\text{IMMA}_{\text{IMC}} = \text{MMA} / \text{IMC}$$

Índice de gordura corporal (IGC): esse índice foi calculado dividindo a massa gorda pela altura ao quadrado, seguindo o mesmo princípio do ajuste realizado pela estatura e o valor expresso em kg/m² (SHEPHERD *et al.*, 2017).

$$\text{IGC} = \text{Massa gorda (kg)} / \text{Altura}^2$$

Embora não seja necessário para a realização da DXA, os voluntários estavam em jejum de no mínimo 6 horas, pois também realizariam a calorimetria indireta na sequência. O aparelho de densitometria foi calibrado sempre antes dos exames pelo médico responsável por essa coleta utilizando um bloco simulador da coluna vertebral, conforme recomendações do fabricante (NANA *et al.*, 2015; SHEPHERD *et al.*, 2017).

4.5.5.2. Bioimpedância elétrica (BIA)

Com o objetivo de comparar os métodos de composição corporal, a BIA foi também realizada usando o aparelho tetrapolar de frequência única 50 kHz modelo Quantum II® (RJL Systems, Clinton Township, MI, EUA) (Figura 6). A técnica de medição foi realizada de acordo com as instruções fornecidas pelo fabricante do equipamento.

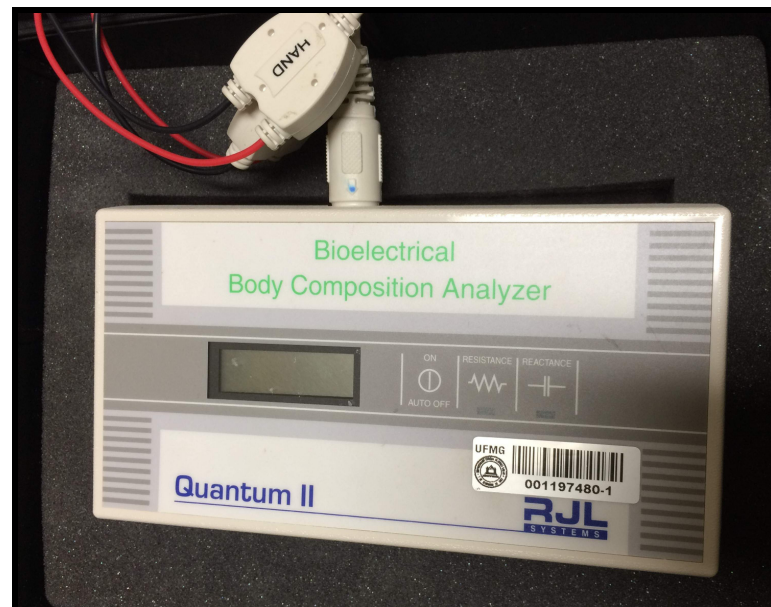


Figura 6: Aparelho de BIA tetrapolar modelo Quantum II® (RJL Systems)
Fonte: Foto do autor (2017)

Os testes foram realizados no período da tarde, imediatamente após a avaliação da calorimetria indireta. Os indivíduos encontravam-se deitados na posição supina e sem contato com objetos de metal. Os eletrodos foram colocados conforme demonstrado na Figura 7, padronizando-se o lado direito em todos os voluntários. A

temperatura da sala estava controlada e os participantes encontravam-se em jejum de alimentos e líquidos por no mínimo 6 horas, sendo a recomendação ideal no mínimo 4 horas. Os voluntários também foram orientados a não realizar atividades físicas 24 horas antes do teste. Todos os procedimentos para a coleta de dados seguem os protocolos propostos por Kyle e colaboradores (KYLE *et al.*, 2004a; KYLE *et al.*, 2004b).



Figura 7: Posicionamento dos eletrodos durante exame de BIA
Fonte: Foto do Fabricante RJL Systems

A resistência e a reactância fornecidos pelo aparelho foram utilizados para calcular a massa livre de gordura usando-se equações, desenvolvidas com indivíduos adultos (Quadro 5). Algumas equações utilizam apenas a resistência no cálculo.

Uma vez calculada a massa livre de gordura, subtraiu-se esse valor do peso corporal aferido, encontrando assim a massa gorda e, na sequência, calculando o percentual de gordura corporal (G%), a ser comparado com o valor encontrado na DXA, conforme as equações:

$$\text{MG} = \text{Peso} - \text{MLG}$$

$$\text{G\%} = \text{MG} \times 100 / \text{Peso}$$

Quadro 5: Equações preditivas de massa livre de gordura através da bioimpedância elétrica

REFERÊNCIA	EQUAÇÃO
Kyle et al. (2001)	Homens: $MLG = - 4,104 + (0,518 \times ((\text{Altura}^2) / \text{resistência})) + (0,231 \times \text{peso}) + (0,13 \times \text{reactância}) + (4,229 \times 1)$ Mulheres: $MLG = - 4,104 + (0,518 \times ((\text{Altura}^2) / \text{resistência})) + (0,231 \times \text{peso}) + (0,13 \times \text{reactância}) + (4,229 \times 0)$
Lohman (1992)	Homens 18 – 29 anos: $MLG = 5,32 + (0,485 \times ((\text{Altura}^2) / \text{resistência})) + (0,338 \times \text{peso})$ Homens 30 – 49 anos: $MLG = 4,51 + (0,549 \times ((\text{Altura}^2) / \text{resistência})) + (0,163 \times \text{peso}) + (0,092 \times \text{reactância})$ Homens 50 – 70 anos: $MLG = - 11,41 + (0,6 \times ((\text{Altura}^2) / \text{resistência})) + (0,186 \times \text{peso}) + (0,226 \times \text{reactância})$ Mulheres 18 – 29 anos: $MLG = 5,49 + (0,476 \times ((\text{Altura}^2) / \text{resistência})) + (0,295 \times \text{peso})$ Mulheres 30 – 49 anos: $MLG = 11,59 + (0,493 \times ((\text{Altura}^2) / \text{resistência})) + (0,141 \times \text{peso})$ Mulheres 50 – 70 anos: $MLG = 6,34 + (0,474 \times ((\text{Altura}^2) / \text{resistência})) + (0,18 \times \text{peso})$
Sun et al. (2003)	Homens: $MLG = - 10,678 + (0,652 \times ((\text{Altura}^2) / \text{resistência})) + (0,262 \times \text{peso}) + (0,015 \times \text{resistência})$ Mulheres: $MLG = - 9,529 + (0,696 \times ((\text{Altura}^2) / \text{resistência})) + (0,168 \times \text{peso}) + (0,016 \times \text{resistência})$
Heitmann (1990)	Homens: $MLG = - 14,94 + (0,279 \times ((\text{Altura}^2) / \text{resistência})) + (0,181 \times \text{peso}) + (0,231 \times \text{Altura}) + (0,064 \times (1 \times \text{peso})) - (0,077 \times \text{idade})$ Mulheres: $MLG = - 14,94 + (0,279 \times ((\text{Altura}^2) / \text{resistência})) + (0,181 \times \text{peso}) + (0,231 \times \text{altura}) + (0,064 \times (0 \times \text{peso})) - (0,077 \times \text{idade})$

Nota: MLG: massa livre de gordura; peso em kg; altura em centímetros; resistência e reactância em ohms

4.5.5.3. Dobras cutâneas (DC)

Na comparação de métodos, o uso de DC foi comparado com a DXA. Para aferição das DC, padronizou-se o lado direito em todos os voluntários. O local a ser medido foi marcado com caneta dermatográfica, e as dobras foram pinçadas com os dedos polegar e indicador, e medidas com a utilização de um compasso da marca Lange®. As medidas foram realizadas em triplicidade, e em rotação, aferindo todas as medidas antes de iniciar a segunda e terceira aferição. O indivíduo devia estar de pé, cabeça no plano de Frankfurt e com o braço relaxado na lateral do corpo e palma da mão voltada para a coxa (HEYWARD; STOLARCZYL, 2000). Foram avaliadas 9 dobras cutâneas: bicipital, tricipital, subescapular, suprailíaca, abdominal, coxa média, panturrilha, axilar média e torácica. As medidas das dobras cutâneas foram realizadas conforme padronização de Lohman, Roche e Martorell

(LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988). A partir dessas DC aferidas, calculou-se a Densidade Corporal (DeC) através das equações descritas no Quadro 6.

Quadro 6: Equações preditivas de densidade corporal através das dobras cutâneas

REFERÊNCIA	EQUAÇÃO
Jackson e Pollock (1978) para homens Jackson, Pollock e Ward (1980) para mulheres 3 dobras cutâneas	Homens: $DeC = 1,10938 - (0,0008267 \times \Sigma) + (0,0000016 \times \Sigma^2) - (0,0002574 \times \text{idade (anos)})$ Σ = somatório de peitoral, abdominal e coxa Mulheres: $DeC = 1,0994921 - (0,0009929 \times \Sigma) + (0,0000023 \times \Sigma^2) - (0,0001392 \times \text{idade (anos)})$ Σ = somatório de tríceps, suprailíaca e coxa
Jackson e Pollock (1978) para homens Jackson, Pollock e Ward (1980) para mulheres 7 dobras cutâneas	Homens: $DeC = 1,112 - (0,00043499 \times \Sigma) + (0,00000055 \times \Sigma^2) - (0,00028826 \times \text{idade (anos)})$ Σ = somatório de peitoral, axilar média, tríceps, subescapular, abdominal, suprailíaca e coxa Mulheres: $DeC = 1,097 - (0,00046971 \times \Sigma) + (0,00000056 \times \Sigma^2) - (0,00012828 \times \text{idade (anos)})$ Σ = somatório de peitoral, axilar média, tríceps, subescapular, abdominal, suprailíaca e coxa
Guedes (1985) 3 dobras cutâneas	Homens: $DeC = 1,17136 - (0,06706 \times \text{Log}_{10} (\Sigma \text{ tríceps, subescapular e abdome}))$ Mulheres: $DeC = 1,1665 - (0,07063 \times \text{Log}_{10} (\Sigma \text{ suprailíaca, coxa e subescapular}))$
Petroski (1995) 4 dobras cutâneas	Homens: $DeC = 1,10726863 - (0,00081201 \times \Sigma) + (0,00000212 \times \Sigma^2) - (0,00041761 \times \text{Idade (anos)})$ Mulheres: $DeC = 1,02902361 - (0,00067159 \times \Sigma) + (0,00000242 \times \Sigma^2) - (0,00026073 \times \text{idade (anos)}) - (0,00056009 \times \text{peso (kg)}) + (0,00054649 \times \text{altura (cm)})$ Σ = somatório de tríceps, subescapular, suprailíaca, panturrilha
Durnin e Womersley (1974) 4 dobras cutâneas	Homens 17- 19 anos: $DeC = 1,1620 - 0,0630 \text{Log}_{10} \Sigma_1$ Homens 20-29 anos: $DeC = 1,1631 - 0,0632 \text{Log}_{10} \Sigma_1$ Homens 30-39 anos: $DeC = 1,1422 - 0,0544 \text{Log}_{10} \Sigma_1$ Homens 40-49 anos: $DeC = 1,1620 - 0,0700 \text{Log}_{10} \Sigma_1$ Homens acima 50 anos: $DeC = 1,1715 - 0,0779 \text{Log}_{10} \Sigma_1$ Mulheres 16- 19 anos: $DeC = 1,1549 - 0,0678 \text{Log}_{10} \Sigma_1$ Mulheres 20-29 anos: $DeC = 1,1599 - 0,0717 \text{Log}_{10} \Sigma_1$ Mulheres 30-39 anos: $DeC = 1,1423 - 0,0632 \text{Log}_{10} \Sigma_1$ Mulheres 40-49 anos: $DeC = 1,1333 - 0,0612 \text{Log}_{10} \Sigma_1$ Mulheres acima 50 anos: $DeC = 1,1339 - 0,0643 \text{Log}_{10} \Sigma_1$ Σ_1 = somatório de bicipital, tricipital, subescapular, suprailíaca

Nota: DeC: densidade corporal; Σ : somatório

Uma vez calculada a densidade corporal, utilizou-se a *Equação de Siri* (1961) para o cálculo do percentual de gordura (G%):

$$G\% = [(4,95 / DeC) - 4,50] \times 100$$

Todas essas equações descritas nos Quadros 5 e 6 (BIA e dobras cutâneas) foram comparadas com o percentual de gordura fornecido pela DXA. Foi analisada a diferença entre essas aferições, ou seja, valor aferido pela DXA menos o valor predito pelas equações, além de verificar a adequação e a acurácia. Para avaliar a acurácia, considerou-se uma variação máxima de 10% para mais ou para menos (adequação de 90 a 110%). Os demais indivíduos que não se encontravam nessa faixa de acurácia foram classificados em subestimado (<90%) ou superestimado (>110%). A estratificação por sexo também foi realizada na análise da composição corporal.

4.5.6. Características ósseas

Além da densitometria de corpo total para avaliação da composição corporal, os voluntários também realizaram a densitometria de fêmur (total e colo) e de coluna, através da DXA, com os indivíduos posicionados conforme recomendação do fabricante do aparelho.

Para a análise da DMO do corpo total, o indivíduo fica deitado em posição supina, com todas as partes do corpo, incluindo membros superiores e inferiores, dentro do campo de varredura do equipamento. Os pés ficam levemente inclinados para dentro e foram prendidos com uma fita para não ocorrer movimentação durante o exame. Esse teste é realizado juntamente com a avaliação da composição corporal descrita previamente (ISCD, 2015; NANA *et al.*, 2015; SHEPHERD *et al.*, 2017).

Para a análise da coluna vertebral (Figura 8A), o indivíduo permanece deitado, e suas pernas são apoiadas em uma caixa suporte fornecida junto com o aparelho, para alinhar a pelve e a porção inferior da coluna lombar. Já na análise do fêmur (Figura 8B), o indivíduo fica deitado em posição supina, e seus pés são colocados em um apoio triangular e presos por uma cinta, permitindo a rotação interna do quadril (ISCD, 2015; NANA *et al.*, 2015; SHEPHERD *et al.*, 2017). Todos esses posicionamentos seguem as orientações do fabricante do equipamento (Hologic®).

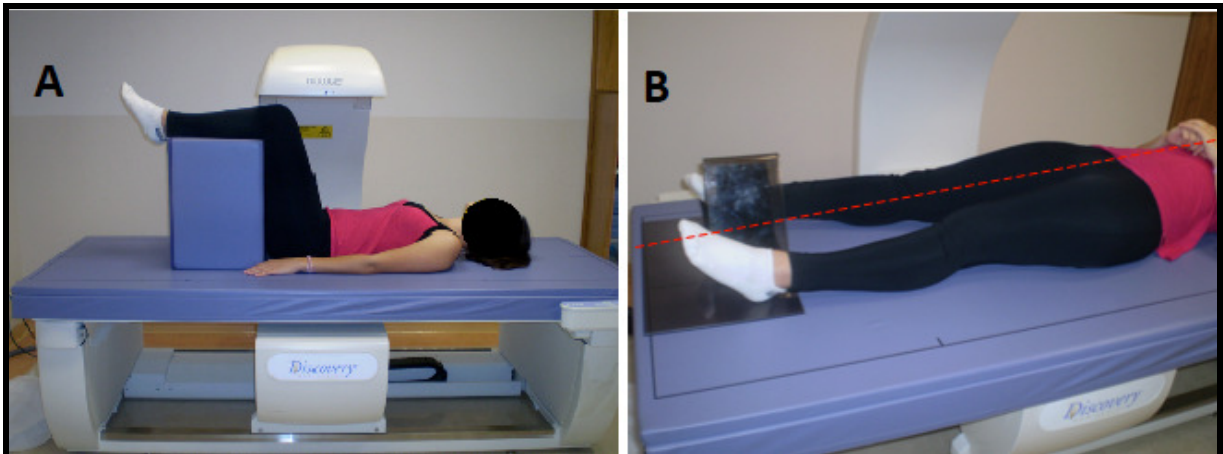


Figura 8: Posicionamento dos voluntários nos exames de densitometria de coluna (A) e fêmur (B).
Fonte: Figura da internet

As características ósseas foram analisadas quantitativamente para as variáveis massa óssea (conteúdo mineral ósseo) em quilogramas e DMO em g/cm^2 . Entretanto, a medida isolada da DMO não permite um diagnóstico de massa óssea reduzida em uma população. Esse parâmetro precisa ser então comparado com valores normais de indivíduos de mesma idade, sexo e etnia. Assim, os voluntários foram avaliados quanto ao Z-escore, que é o parâmetro mais indicado para avaliar os indivíduos fora da classificação de osteoporose, como as crianças, mulheres antes da menopausa e homens abaixo dos 50 anos de idade. Valores menores e iguais que menos dois desvios-padrão ($\leq -2\text{DP}$) foram classificados como massa óssea abaixo do esperado para a idade, segundo classificação da Sociedade Internacional para Densitometria (ISCD, 2015). Essa análise do Z-escore foi realizada nesse estudo para DMO do corpo total, coluna, fêmur total e colo do fêmur.

A região do colo do fêmur é a região que liga a cabeça do fêmur ao esqueleto superior (Figura 9) e a análise dessa região específica é também fornecida pelo equipamento, juntamente com a análise do fêmur total.

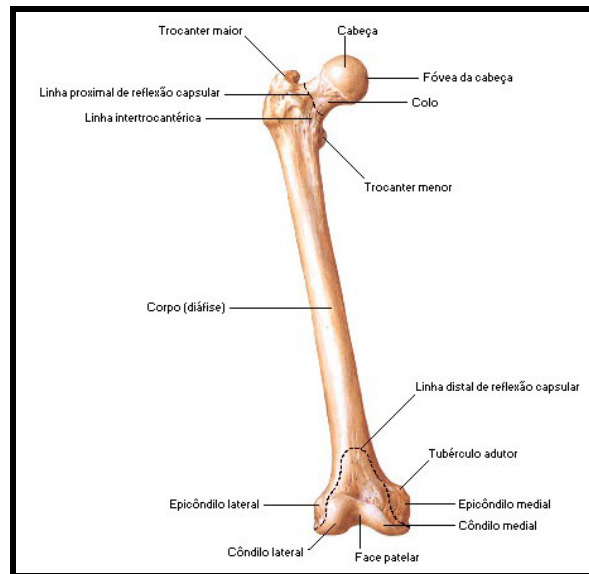


Figura 9: Anatomia do fêmur (vista anterior)
 Fonte da Figura: NETTER (2000)

4.5.7. Calorimetria indireta e Gasto Energético

A calorimetria indireta foi utilizada para avaliar o gasto energético de repouso (GER). Utilizou-se para essa análise um calorímetro de circuito aberto Quark RMR® (Cosmed, Roma, Itália), usando o sistema Canopy que permite uma respiração normal e com menos desconforto ao voluntário (Figura 10).

Para a avaliação, todos os voluntários fizeram um jejum alimentar de no mínimo 5 horas, conforme proposto em protocolos como o tempo mínimo necessário para se avaliar o GER (COMPHER *et al.*, 2006; HAUGEN *et al.*, 2007; OSHIMA *et al.*, 2017). Os testes foram efetuados por volta de 14h (horário liberado para o uso do aparelho no Hospital das Clínicas da UFMG), com o indivíduo em jejum desde 8h da manhã. Cada voluntário foi orientado a fazer seu desjejum até esse horário e a partir de então fazer o jejum de alimentos, água e outros líquidos. Como o participante também realizou a BIA, a não ingestão de água também se fez necessária. Ainda como protocolo, foi solicitado ao voluntário não realizar atividades físicas nas 24 horas antes do teste, não fumar e não usar cafeína ou estimulantes 4 horas antes do teste (HAUGEN *et al.*, 2007; OSHIMA *et al.*, 2017).



Figura 10: Calorímetro Quark RMR® e sistema Canopy
Fonte da Figura: Fabricante Cosmed

O calorímetro foi ligado no mínimo 15 minutos antes da calibração e realização dos testes de aquecimento e estabilização. Todos os parâmetros de qualidade recomendados pelo fabricante foram avaliados e garantidos antes de cada exame (COSMED, 2014). Os testes foram realizados sempre na mesma sala, no horário entre 14h e 15h, em um ambiente silencioso, com a mesma temperatura (23-25°C) para prevenir mudanças devido ao frio, calor ou ansiedade. Os voluntários ficaram deitados em posição supina por, no mínimo, 15 minutos antes do início do teste (COSMED, 2014; HAUGEN *et al.*, 2007; OSHIMA *et al.*, 2017).

O consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2) foram continuamente avaliados por aproximadamente 20 minutos, com dados registrados a cada 5 segundos. Os primeiros cinco minutos foram desconsiderados para garantir uma adequada aclimação, e a média dos últimos 15 minutos foi considerada na análise. Os voluntários foram orientados a não conversar ou dormir durante a avaliação, assim como evitar bocejos, tosse ou agitação (HAUGEN *et al.*, 2007; OSHIMA *et al.*, 2017).

Os valores de VO_2 e VCO_2 fornecidos pelo aparelho foram usados para calcular o GER segundo a equação de Weir (1949), sem usar os níveis de nitrogênio urinário, usualmente retirados da equação, uma vez que correspondem a menos de 4% do real gasto energético e contribuem para um pequeno erro de 1 a 2% no cálculo do gasto energético (HAUGEN *et al.*, 2007).

$$\text{Equação de Weir (1949): GER} = (3,9 \times \text{VO}_2) + (1,1 \times \text{VCO}_2) \times 1,44$$

Além do GER, utilizou-se os valores de VO_2 e VCO_2 para calcular o quociente respiratório (QR) e as quantidades de carboidrato e lipídios em gramas oxidados por minuto (g/min) (HAUGEN *et al.*, 2007; OSHIMA *et al.*, 2017). As equações utilizadas para esses cálculos foram:

$$\text{QR} = \text{VCO}_2 / \text{VO}_2$$

$$\text{Glicose oxidada (g/min)} = (4,585 \times \text{VCO}_2) - (3,226 \times \text{VO}_2)$$

$$\text{Lipídio oxidado (g/min)} = (1,695 \times \text{VO}_2) - (1,701 \times \text{VCO}_2)$$

Para calcular o GET, multiplicou-se o GER calculado a partir da calorimetria indireta pelo fator atividade física descrito no quadro 7, proposto nas DRI. Além disso foi acrescido 10% nesse valor devido ao efeito térmico do alimento, já que o objetivo era prever o GET de 24 horas (IOM, 2005).

Quadro 7: Fator atividade física (FAF) proposto pelas DRI

FAF segundo DRI	Nível equivalente no IPAQ	Homens	Mulheres
Sedentário	Baixo	1,00	1,00
Pouco ativo	Moderado	1,11	1,12
Ativo	Alto	1,25	1,27

Fonte: Adaptado de IOM, 2005

Esse fator atividade física (FAF) foi identificado considerando-se a avaliação do nível de atividade física pelo questionário IPAQ versão curta.

Assim, para o cálculo do GET nesse estudo, utilizou-se a seguinte equação, sendo GER avaliado pela calorimetria indireta, o FAF conforme quadro 7, e ETA nesse estudo considerado 10% (ETA = 1,1 para a equação).

$$\text{GET} = \text{GER} \times \text{FAF} \times \text{ETA}$$

4.5.7.1. Equações preditivas de GER e GET

A calorimetria indireta é considerada o padrão-ouro para avaliação individual do GER, porém devido ao alto custo do equipamento e a demanda de tempo, as equações preditivas de GER são amplamente utilizadas na prática clínica para assistência aos pacientes (FLACK *et al.*, 2016). Assim, os valores de GER fornecidos pela calorimetria indireta e o GET calculado nessa pesquisa foram comparados com algumas equações preditivas frequentemente utilizadas na prática clínica e detalhadas no Quadro 8.

Algumas dessas equações consideram peso, estatura e idade dos indivíduos, ou apenas alguns desses parâmetros. Já as equações de Cunningham (1980 e 1991) utilizam apenas a massa livre de gordura. Nesse estudo, utilizou-se a massa magra determinada pela DXA. O GET em calorias/dia descrito anteriormente foi também comparado com os valores EER (*Estimated Energy Requirements*) propostos pelas DRI, que leva em conta sexo, peso, idade, altura e atividade física, e apresenta fórmulas para indivíduos adultos com peso normal ou excesso de peso (IOM, 2000; IOM, 2005). Além disso, esse GET foi também comparado com a equação de estimativa energética conhecida como “fórmula de bolso” que prevê um consumo de 25 ou 30 ou 35 kcal/kg/dia para indivíduos em atendimento ambulatorial (Quadro 8). Essas equações de bolso são usadas normalmente na prática clínica pela praticidade e rapidez do cálculo (BOZZETTI *et al.*, 2009; SILVER *et al.*, 2013).

Foram avaliados entre os métodos padrão-ouro e as equações: a diferença entre os métodos, ou seja, valor aferido pela calorimetria menos o valor predito pela equação, para se avaliar o quanto diferem em calorias, além de verificar a adequação e a acurácia. Para avaliar a acurácia, considerou-se uma variação máxima de $\pm 10\%$ (adequação de 90 a 110%). Os demais indivíduos que não se encontravam nessa faixa de acurácia foram classificados em subestimado (<90%) ou superestimado (>110%), segundo metodologia utilizada em outros estudos de comparação de métodos (WEIJS, 2008; FLACK *et al.*, 2016).

Quadro 8: Equações preditivas de Gasto Energético de Repouso e Gasto Energético Total

REFERÊNCIA	EQUAÇÃO
Harris e Benedict (1918)	Homens: $GER = 66,4730 + 13,7516 \times \text{Peso (kg)} + 5,0033 \times \text{Altura (cm)} - 6,7550 \times \text{Idade (anos)}$ Mulheres: $GER = 655,0955 + 9,5634 \times \text{Peso (kg)} + 1,8496 \times \text{Altura (cm)} - 4,6756 \times \text{Idade (anos)}$
WHO (1985) (incluindo só peso)	Homens 18-30 anos → $GER = 15,3 \times \text{Peso (kg)} + 679$ Homens 30-60 anos → $GER = 11,6 \times \text{Peso (kg)} + 879$ Mulheres 18-30 anos → $GER = 14,7 \times \text{Peso (kg)} + 496$ Mulheres 30-60 anos → $GER = 8,7 \times \text{Peso (kg)} + 829$
WHO (1985) (incluindo peso e altura)	Homens 18-30 anos → $GER = 15,4 \times \text{Peso (kg)} - 27 \times \text{Altura (m)} + 717$ Homens 30-60 anos → $GER = 11,3 \times \text{Peso (kg)} + 16 \times \text{Altura (m)} + 901$ Mulheres 18-30 anos → $GER = 13,3 \times \text{Peso (kg)} + 334 \times \text{Altura (m)} + 35$ Mulheres 30-60 anos → $GER = 8,7 \times \text{Peso (kg)} - 25 \times \text{Altura (m)} + 865$
Schofield et al. (1985) WHO (2001)	Homens 18-30 anos → $GER = (0,063 \times \text{Peso (kg)} + 2,896) \times 239$ Homens 30-60 anos → $GER = (0,048 \times \text{Peso (kg)} + 3,653) \times 239$ Mulheres 18-30 anos → $GER = (0,062 \times \text{Peso (kg)} + 2,036) \times 239$ Mulheres 30-60 anos → $GER = (0,034 \times \text{Peso (kg)} + 3,538) \times 239$
Henry & Rees (1991)	Homens 18-30 anos → $GER = (0,056 \times \text{Peso (kg)} + 2,800) \times 239$ Homens 30-60 anos → $GER = (0,046 \times \text{Peso (kg)} + 3,160) \times 239$ Mulheres 18-30 anos → $GER = (0,048 \times \text{Peso (kg)} + 2,562) \times 239$ Mulheres 30-60 anos → $GER = (0,048 \times \text{Peso (kg)} + 2,448) \times 239$
Cunningham (1980)	$GER = 500 + 22 \times \text{Massa livre de gordura (kg)}$
Cunningham (1991)	$GER = 370 + 21,6 \times \text{Massa livre de gordura (kg)}$
Mifflin-St. Jeor (1990)	Homens: $GER = 10 \times \text{Peso (kg)} + 6,25 \times \text{Altura (cm)} - 5 \times \text{Idade (anos)} + 5$ Mulheres: $GER = 10 \times \text{Peso (kg)} + 6,25 \times \text{Altura (cm)} - 5 \times \text{Idade (anos)} - 161$
Equação EER (IOM, 2005)	Mulheres → $GET = 354 - [6,91 \times \text{Idade (anos)}] + \text{FAF} \times [9,36 \times \text{Peso (kg)} + 726 \times \text{Altura (m)}]$ Homens → $GET = 662 - [9,53 \times \text{Idade (anos)}] + \text{FAF} \times [15,91 \times \text{Peso (kg)} + 539,6 \times \text{Altura (m)}]$ FAF Mulheres → 1,00 (sedentário); 1,12 (pouco ativo); 1,27 (ativo); 1,45 (muito ativo) FAF Homens → 1,00 (sedentário); 1,11 (pouco ativo); 1,25 (ativo); 1,48 (muito ativo)
“Equações de Bolso”	25 → $GET = 25 \text{ kcal} \times \text{Peso (kg)}$ 30 → $GET = 30 \text{ kcal} \times \text{Peso (kg)}$ 35 → $GET = 35 \text{ kcal} \times \text{Peso (kg)}$

Nota: GER: gasto energético de repouso; GET: gasto energético total; EER: “*Estimated Energy Requirements*”; FAF: fator atividade física; WHO: World Health Organization.

4.5.8. Força muscular

Para a análise dessa variável foi utilizado o teste de preensão manual para avaliar a força máxima (F_{max}). Foram realizadas três medidas padronizadas da F_{max} (mão direita e mão esquerda alternadamente) usando dinamômetro digital JAMAR® Plus+ (Asimow Engineering Co., Los Angeles, CA, EUA, Figura 11).



Figura 11: Dinamômetro JAMAR®
Fonte da figura: Fabricante

Foi realizada também a medida do comprimento do antebraço (da prega do punho à fossa cubital) de cada lado e do perímetro do antebraço a dois terços da prega do punho utilizando para isso fita métrica graduada. No mesmo ponto da medida do perímetro, na face flexora, foi feita a medida da dobra cutânea em milímetros com a utilização do adipômetro científico da marca Lange®. A área da secção transversal foi derivada da medida do perímetro do antebraço em centímetros menos a dobra cutânea do antebraço (Figura 12).

As medidas foram feitas com os indivíduos sentados em cadeira com encosto, os antebraços apoiados e os cotovelos encostados e flexionados em 90° graus, 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. Foram anotadas três medidas alternadas de cada lado em quilogramas (Kg).

Para a análise da força máxima utilizou-se dois parâmetros. O primeiro foi a força máxima aferida, no qual adotou-se o valor mais alto dentre as seis medidas realizadas (três em cada braço), conforme proposto por Roberts e colaboradores (ROBERTS *et al.*, 2011). O segundo parâmetro foi a força máxima média (F_{max}), calculada a partir da média das 6 medidas. A força muscular por unidade de área ($F_{\text{área}}$) foi calculada (kg/cm^2) e transformada em (N/cm^2), conforme proposto por Souza e colaboradores (2009b).

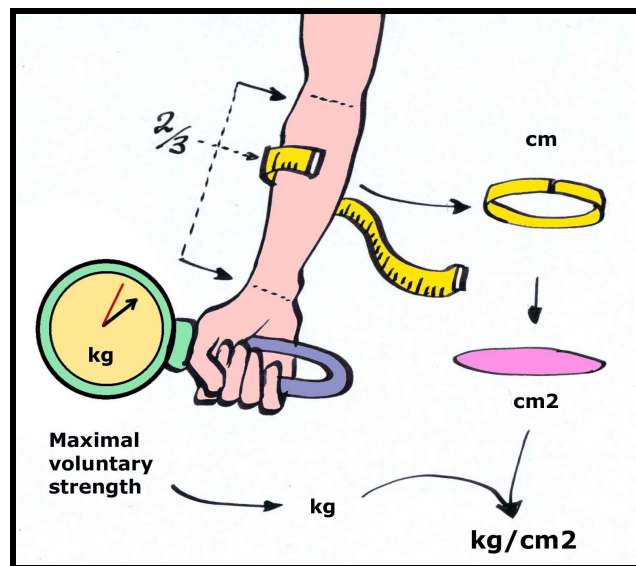


Figura 12: Medida da força máxima de apreensão manual e área de seção transversal
Fonte: Desenho de LOR em Souza (2013)

4.5.9. Ingestão alimentar

A ingestão alimentar foi avaliada por meio de um recordatório de 24 horas (Apêndice D) e dois registros alimentares não consecutivos (Apêndice E). O R24h foi aplicado e preenchido pelo mesmo pesquisador durante a avaliação, com o relato do voluntário sobre seu consumo de alimentos e bebidas no dia anterior à consulta. Os RA foram preenchidos pelos próprios participantes, em dias não consecutivos. Optou-se por analisar a ingestão alimentar de três dias não consecutivos, sendo dois dias durante a semana (segunda-feira a sexta-feira) e um dia no final de semana (sábado ou domingo). Os participantes foram orientados sobre quais dias poderiam fazer o registro, dependendo do dia que foi realizado o R24h.

Na consulta, todos receberam o formulário e orientações quanto à forma adequada de preenchimento, para realizá-los após cada refeição, anotando a característica do alimento e a quantidade consumida em medidas caseiras (CAVALCANTE; PRIORE; FRANCESCHINI, 2004; SLATER *et al.*, 2003; FISBERG *et al.*, 2005). Foi solicitado aos voluntários que enviassem os dois RA preenchidos por meio eletrônico (*e-mail*) ou aplicativo de mensagens (*WhatsApp®*). Ao entregarem os registros, o pesquisador realizou perguntas sobre as anotações pelas mesmas mídias ou telefone, para que não houvessem dúvidas sobre alimentos e tamanho de porções. Os participantes foram ainda questionados sobre a preparação dos alimentos como a utilização de açúcar de adição, óleo, sal e temperos prontos. Para aqueles que não sabiam informar a quantidade correta desses alimentos na consulta inicial, esses dados foram perguntados a pessoa da casa responsável pelo preparo das refeições e as informações foram enviadas junto com os dois RA.

Nos dois métodos de inquérito alimentar, a quantidade consumida foi convertida em gramas pelo pesquisador usando a Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras (PINHEIRO *et al.*, 2001). A média dos três dias foi utilizada para as análises. Recordatórios ou registros que não atingissem 500 kcal seriam excluídos da análise, devido ao risco de subestimação do total ingerido, assim como valores acima de 4000 kcal também poderiam representar risco de superestimação da ingestão (ANJOS; SOUZA; ROSSATO, 2009). Nenhum voluntário apresentou consumo calórico inferior a 500 kcal ou superior a 4000 kcal. O consumo de suplementos alimentares foi incluído nos cálculos da ingestão alimentar.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: valor energético, proteína, lipídeos, colesterol, carboidrato, fibra alimentar, cálcio, magnésio, manganês, fósforo, ferro, sódio, potássio, cobre, zinco, tiamina, riboflavina, piridoxina, niacina, vitamina C, vitamina A e vitamina D. Além disso, foram avaliados os ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poli-insaturados, ácido linolênico (w-3) e ácido linoleico (w-6). O consumo desses nutrientes foi comparado entre os grupos NF1 e grupo controle.

Utilizou-se nesse estudo, preferencialmente, a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO (NEPA/UNICAMP, 2011). Quando o alimento ou nutriente não estava contemplado na TACO, as tabelas IBGE, USDA ou PHILIPPI foram utilizadas

(USDA, 2012; PHILIPPI, 2012; IBGE, 2011a). Para os cálculos utilizou-se o programa Microsoft Excel (Office 2013®).

O consumo energético médio dos três dias avaliados foi comparado com o GET em quilocalorias/dia calculado a partir do GER fornecido pela calorimetria indireta multiplicada pelo fator atividade física e acrescido de 10% referente ao fator térmico dos alimentos. Os voluntários foram classificados em consumo abaixo ou acima do GET.

A distribuição relativa dos macronutrientes em relação ao valor energético total da dieta (VET) foi analisada utilizando-se como referência os valores de variação aceitável da distribuição de macronutrientes (*Acceptable Macronutrients Distribution Range*, AMDR): carboidrato – 45% a 65%; proteína – 10% a 35% e lipídeos – 20% a 35% do VET para adultos (IOM, 2005). O consumo desses macronutrientes foi considerado adequado quando o percentual médio estava inserido na faixa percentual definida pela distribuição AMDR. Os demais valores foram classificados em abaixo ou acima de AMDR (IOM, 2005). O consumo dos macronutrientes, micronutrientes e fibras no grupo NF1 foi comparado com o consumo do grupo controle.

4.6. Análise Estatística

O banco de dados foi criado utilizando o programa Microsoft Excel (Office 2013®) e foi analisado com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS®) versão 19.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade e indicar o teste estatístico a ser utilizado.

As variáveis qualitativas (categóricas), foram descritas através de frequência absoluta e relativa (porcentagem). A comparação dos grupos pareados das variáveis qualitativas foi realizada através dos testes McNemar. Quando o teste de McNemar não pôde ser utilizado, devido à ausência de indivíduos em um dos grupos da variável analisada, foi utilizado o teste Chi-quadrado ou exato de Fisher.

As variáveis quantitativas que tiveram distribuição normal foram apresentadas como média e desvio-padrão e comparadas através do teste *t de Student* pareado para amostras dependentes ou teste *t de Student* para amostras independentes. As variáveis quantitativas que não tiveram distribuição normal foram apresentadas como mediana e valores mínimo e máximo (min-max), e comparadas utilizando-se o teste não paramétrico de *Wilcoxon*, ou então Mann-Whitney para amostras independentes.

O teste de correlação de Pearson para amostras com distribuição normal e o teste de correlação de Spearman para distribuição não-normal foram utilizados para verificar as correlações entre o GER e o GET com as variáveis de antropometria, composição corporal, força e consumo alimentar.

A análise de regressão linear múltipla hierárquica foi utilizada para verificar as variáveis que mais influenciaram o GER.

Na comparação dos métodos considerados padrão-ouro com as equações preditivas, além das análises descritas anteriormente de comparação de variáveis quantitativas e análises de correlação entre os métodos, também foi realizado o método de Bland e Altman para verificar a concordância entre os valores preditos pelas equações preditivas com os métodos considerados padrão-ouro (GER da calorimetria indireta e G% através da DXA) (BLAND; ALTMAN, 1986).

Foram considerados como associações estatisticamente significativas os resultados que apresentaram um nível de significância de 95% (valor de $P \leq 0,05$).

5. RESULTADOS

5.1. Características gerais da população

Foram recrutados inicialmente 29 indivíduos com NF1, porém três voluntários (um homem e duas mulheres) foram excluídos. Um homem de 51 anos e com hipotireoidismo, e duas mulheres de 55 e 57 anos com hipotireoidismo e no período pós-menopausa, o que poderia ser um fator de confusão nas análises da calorimetria e/ou densitometria.

Vinte e seis indivíduos com NF1 foram incluídos nas análises desse estudo, sendo 14 homens (53,8%) e 12 mulheres (46,2%) com idades entre 18 e 45 anos. Todos apresentavam pelo menos três critérios para o diagnóstico de NF1 e apresentavam diagnóstico confirmado da doença realizado pelos médicos do CRNF-MG.

Esses 26 indivíduos com NF1 foram pareados na proporção de 1:1 com 26 voluntários não acometidos pela doença quanto à idade, sexo, IMC e nível de atividade física, com idades variando entre 20 e 45 anos. As características demográficas e socioeconômicas dos dois grupos estão descritas na Tabela 1. Não houve diferença estatística para nenhuma variável.

Entre os indivíduos com NF1, doze (46,15%) apresentaram comorbidades, sendo as mais frequentes: hipertensão arterial (11,54%), alergias respiratórias (11,54%) e epilepsia (7,69%). Também foi citada, em casos isolados, a presença de hipercolesterolemia, glaucoma, vitiligo e bruxismo. Já entre os participantes do grupo controle, apenas seis (23,08%) apresentaram comorbidades, sendo as mais comuns alergias respiratória (11,54%) e hipercolesterolemia (7,69%). Com relação à utilização de medicamentos, nove voluntários em cada grupo (34,62%) relataram utilizar algum tipo de medicamento, sendo os mais frequentes: anticonvulsivantes (15,38%) e analgésicos (7,69%) entre os indivíduos com NF1, e anticoncepcionais (19,23%) no grupo controle. Nenhuma destas comorbidades faziam parte dos critérios de exclusão.

Tabela 1: Características gerais da população do estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

Características	Controle (n=26)	NF1 (n=26)	Valor de P
Sexo – n (%)			1,000*
Masculino	14 (53,8%)	14 (53,8%)	
Feminino	12 (46,2%)	12 (46,2%)	
Idade (anos)			
Média ± DP	32,92 ± 6,14	34,31 ± 6,05	0,316#
Tabagismo – n (%)			0,868*
Sim, atualmente	0	1 (3,8%)	
Sim, no passado, mas não fuma mais	2 (7,7%)	2 (7,7%)	
Nunca fumou	24 (92,3%)	23 (88,5%)	
Frequência Consumo Bebida Alcoólica – n (%)			0,219*
Frequente (1-4x/sem)	9 (34,7%)	7 (26,9%)	
Ocasional (1-3x/mês)	3 (11,5%)	9 (34,6%)	
Abstinente (1x/ano ou não bebe)	14 (53,8%)	10 (38,5%)	
Escolaridade – n (%)			0,291*
Sem instrução e/ou Ensino Fundamental Incompleto	2 (7,7%)	4 (15,4%)	
Ensino Fundamental Completo e/ou Médio Incompleto	1 (3,8%)	4 (15,4%)	
Ensino Médio Completo ou mais	23 (88,5%)	18 (69,2%)	
Número de pessoas na residência			
Média ± DP	3,00 ± 1,30	3,54 ± 1,42	0,075#
Renda familiar per capita* – R\$			
Média ± DP	1583,08 ± 1251,15	1173,18 ± 1154,41	0,146#
Acompanhamento nutricional prévio – n(%)			0,302*
Sim	10 (38,5%)	5 (19,2%)	
Não	16 (61,5%)	21 (80,8%)	

DP: desvio-padrão; *Renda per capita calculada dividindo-se a renda total pelo número de pessoas na residência; #: Teste *t de Student* pareado; *: Teste McNemar.

Quanto ao uso de suplementos alimentares, 23,08% dos participantes do grupo NF1 relataram utilizar algum tipo de suplemento. Entre os suplementos mais citados pelo grupo NF1 estão vitamina D (15,38%), e foram citados isoladamente fitoterápicos e ácido fólico. Já no grupo controle, sete indivíduos (26,92%) relataram utilizar suplementos alimentares, sendo os mais comuns: ômega 3 (7,69%), fitoterápicos (7,69%) e suplementos proteicos (7,69%).

Quanto ao nível de atividade física, utilizado no pareamento desse estudo, não houve diferenças quanto ao tempo total de atividades diárias por semana ($P=0,905$) e na categorização proposta no IPAQ. A Tabela 2 apresenta os valores por grupo quanto ao nível de atividade física. Na estratificação do nível de atividade física por sexo, não houve diferenças entre os homens com NF1 e homens do grupo controle para o tempo total semanal de atividades diárias ($P=0,680$) e categorização do nível

de atividade física ($P=0,801$). Entre as mulheres, também não houve diferença no tempo total semana de atividades diárias ($P=0,125$) e categorização ($P=0,640$).

Tabela 2: Nível de atividade física da população do estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

Características	Controle (n=26)	NF1 (n=26)	Valor de P
Tempo total semanal de atividades diárias (min/sem)			
Média ± DP	360,77 ± 569,36	375,58 ± 439,73	0,905 [#]
Categorização Nível de Atividade Física – n (%)			1,000 [*]
Baixo	11 (42,3%)	11 (42,3%)	
Moderado	12 (46,2%)	12 (46,2%)	
Alto	3 (11,5%)	3 (11,5%)	

DP: desvio-padrão; min: minutos; sem: semana; [#]: Teste *t de Student* pareado; ^{*}: Teste McNemar.

5.2. Exames bioquímicos

Em relação aos exames laboratoriais, foram solicitadas as dosagens de TSH, para descartar possíveis casos de hipotireoidismo, e de albumina. A tabela 3 apresenta os resultados dos exames bioquímicos. Nenhum voluntário incluído na pesquisa apresentou exames alterados para albumina e TSH, considerando os valores de referência descritos na metodologia.

Tabela 3: Parâmetros laboratoriais dos voluntários da pesquisa. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

Parâmetro bioquímico	Controle (n=26)	NF1 (n=26)	Valor de P [#]
TSH (mIU/mL)			
Média ± DP	1,74 ± 0,84	2,00 ± 1,11	0,371
Albumina (g/dL)			
Média ± DP	4,34 ± 0,25	4,32 ± 0,22	0,769

DP: desvio-padrão; TSH: hormônio tireoestimulante; (min-max): mínimo-máximo; [#]: Teste *t de Student* pareado.

Complementando a análise da albumina como possível indicador do estado nutricional, os participantes foram questionados sobre uma possível perda de peso superior a 10% nos últimos 6 meses que antecederam a coleta de dados. Nenhum voluntário, em ambos os grupos, relatou perda de peso superior a 10% nesse período avaliado. No grupo NF1, a análise dos prontuários dos pacientes no CRNF-MG também não demonstrou alterações de peso recente quando comparada ao peso aferido nessa pesquisa.

5.3. Antropometria e composição corporal

Na análise antropométrica, os indivíduos com NF1 apresentaram estatura média menor que os indivíduos do grupo controle ($P=0,003$). Não houve diferença estatística para o IMC ($P=0,768$), devido ao pareamento escolhido para esse estudo. A prevalência de baixo e excesso de peso na NF1 foi 11,5% e 26,9%, respectivamente, sem diferença estatística na categorização do IMC ($P=0,354$). A tabela 4 apresenta os principais resultados para antropometria e composição corporal nesse estudo.

Na composição corporal através da DXA, não houve diferenças quanto ao percentual de gordura, massa gorda e massa magra. Apenas a massa óssea foi menor nos indivíduos com NF1 ($P=0,046$). Quanto à massa magra apendicular, houve diferença estatística apenas quando foi realizado o ajuste pelo IMC ($P=0,048$), índice usado em estudos de sarcopenia. Não houve diferenças entre a massa magra apendicular e índice de gordura corporal.

Na estratificação por sexo (Tabela 5), as mulheres com NF1 apresentaram menor estatura ($P=0,003$), superfície corporal ($P=0,023$), massa magra ($P=0,041$), massa magra apendicular ($P=0,025$) e massa magra apendicular ajustada por IMC ($P=0,007$) quando comparadas com as mulheres do grupo controle. Não houve diferenças entre os grupos para os homens nos parâmetros de antropometria e composição corporal.

Como a água corporal pode ser um fator de confusão para a DXA (HEYMSFIELD *et al.*, 2005), o conteúdo de água nos indivíduos foi calculado. Usando a equação de Sun *et al.* (2003) de água corporal total através da BIA, não foram encontradas diferenças na água corporal total entre os grupos NF1 e controle ($11,83 \pm 3,03$ vs $12,76 \pm 2,76$, respectivamente) ($P=0,254$). Na estratificação por sexo, não houve diferenças na água corporal entre os grupos NF1 e grupo controle entre os homens ($P=0,391$) e entre as mulheres ($P=0,143$).

Tabela 4: Antropometria e composição corporal avaliada pela DXA da população do estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

Características	Controle (n=26)	NF1 (n=26)	Valor de P
Peso (kg)			
Média ± DP	69,08 ± 14,11	62,54 ± 16,99	0,175 [#]
Estatura (m)			
Média ± DP	1,68 ± 0,08	1,61 ± 0,10	0,003[#]
IMC Médio (kg/m²)			
Média ± DP	24,28 ± 3,64	23,88 ± 4,83	0,768 [#]
Categorização do IMC – n (%)			0,354 [*]
Baixo Peso (IMC < 18,5)	2 (7,7)	3 (11,5)	
Peso Normal (18,5 ≤ IMC < 25)	14 (53,8)	16 (61,6)	
Excesso de Peso (IMC ≥ 25)	10 (38,5)	7 (26,9)	
Superfície Corporal (m²)			
Média ± DP	1,78 ± 0,21	1,65 ± 0,24	0,054 [#]
Perímetro da Cintura (cm)			
Média ± DP	82,37 ± 11,43	81,39 ± 14,62	0,807 [#]
Categorização do PC – n (%)			0,133 [*]
Homens < 94 cm e Mulheres < 80 cm	20 (77,0)	16 (61,5)	
Homens ≥ 94 cm e Mulheres ≥ 80 cm	3 (11,5)	8 (30,8)	
Homens ≥ 102 cm e Mulheres ≥ 88 cm	3 (11,5)	2 (2,7)	
Gordura (%)			
Média ± DP	31,97 ± 8,41	31,59 ± 8,97	0,878 [#]
Categorização do % Gordura – n (%)			0,791 [*]
Normal	7 (26,9)	9 (34,6)	
Elevado	19 (73,1)	17 (65,4)	
Massa Gorda (kg)			
Média ± DP	22,19 ± 7,58	20,02 ± 8,74	0,417 [#]
Massa Magra (kg)			
Mediana (min-max)	44,62 (30,55–64,48)	40,80 (24,34–69,19)	0,062 [€]
Massa Óssea (kg)			
Média ± DP	2,29 ± 0,43	2,03 ± 0,47	0,046[#]
MMA (kg)			
Mediana (min-max)	19,99 (13,38–28,47)	18,25 (9,88–29,74)	0,062 [€]
IMMA_{IMC} (kg/(kg/m²))			
Média ± DP	0,828 ± 0,161	0,743 ± 0,190	0,048[#]
IGC (kg/m²)			
Média ± DP	7,83 ± 2,57	7,74 ± 3,25	0,920 [#]

DP: desvio-padrão; IMC: índice de massa corporal; PC: perímetro da cintura; MMA: massa magra apendicular; IMMA_{IMC}: índice de massa magra apendicular ajustado pelo IMC; IGC: índice de gordura corporal; #: Teste *t de Student* pareado; €: Teste Wilcoxon; *: Teste McNemar.

Tabela 5: Antropometria e composição corporal avaliada pela DXA da população do estudo, agrupados por sexo. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

CARACTERÍSTICAS	HOMENS			MULHERES		
	Controle (n=14)	NF1 (n=14)	Valor de <i>P</i>	Controle (n=12)	NF1 (n=12)	Valor de <i>P</i>
Peso (kg) – Média ± DP	75,98 ± 13,83	70,40 ± 16,78	0,391 [#]	61,02 ± 9,74	53,37 ± 12,37	0,141 [#]
Estatura (m) – Média ± DP	1,72 ± 0,08	1,67 ± 0,07	0,056 [#]	1,63 ± 0,06	1,54 ± 0,06	0,003[#]
IMC Médio (kg/m ²) – Média ± DP	25,44 ± 3,92	25,00 ± 4,89	0,819 [#]	22,91 ± 2,86	22,57 ± 4,61	0,817 [#]
Categorias IMC – n (%)			0,392 [*]			0,846 [*]
IMC < 18,5	1 (7,1)	1 (7,1)		1 (8,3)	2 (16,7)	
18,5 ≤ IMC < 25	5 (35,8)	8 (57,1)		9 (75,0)	8 (66,6)	
IMC ≥ 25	8 (57,1)	5 (35,8)		2 (16,7)	2 (16,7)	
SC (m ²) – Mediana (min-max)	1,88 (1,45–2,18)	1,75 (1,48–2,33)	0,158 [€]	1,68 (1,42–1,81)	1,50 (1,24–1,85)	0,023[€]
Perímetro da Cintura (cm) – Média ± DP	87,16 ± 11,51	86,42 ± 14,64	0,894 [#]	76,78 ± 8,78	75,51 ± 12,75	0,778 [#]
Categorias do PC – n (%)			0,264 [*]			0,717 [*]
H < 94 cm e M < 80 cm	12 (85,8)	8 (57,1)		8 (66,6)	8 (66,6)	
H ≥ 94 cm e M ≥ 80 cm	1 (7,1)	5 (35,8)		2 (16,7)	3 (25,1)	
H ≥ 102 cm e M ≥ 88 cm	1 (7,1)	1 (7,1)		2 (16,7)	1 (8,3)	
Gordura (%) – Média ± DP	27,03 ± 6,39	26,63 ± 7,28	0,886 [#]	37,73 ± 6,71	37,38 ± 7,21	0,904 [#]
Categorias % Gordura – n (%)			1,000 [*]			1,000 [*]
Normal	3 (21,4)	4 (28,6)		4 (33,3)	5 (41,7)	
Elevado	11 (78,6)	10 (71,4)		8 (66,7)	7 (58,3)	
Massa Gorda (kg) – Média ± DP	21,07 ± 7,93	19,58 ± 9,39	0,691 [#]	23,50 ± 7,26	20,53 ± 8,30	0,391 [#]
Massa Magra (kg) – Mediana (min-max)	53,24 (34,77–64,48)	46,90 (37,44–69,19)	0,221 [€]	35,72 (30,55–43,82)	30,56 (24,34–41,91)	0,041[€]
Massa Óssea (kg) – Média ± DP	2,56 ± 0,37	2,28 ± 0,39	0,114 [#]	1,98 ± 0,25	1,73 ± 0,36	0,052 [#]
MMA (kg) – Média ± DP	23,89 ± 3,66	21,66 ± 3,63	0,078 [#]	15,76 ± 1,94	13,03 ± 2,76	0,025[#]
IMMA_{IMC} (kg/(kg/m ²)) Média ± DP	0,944 ± 0,113	0,881 ± 0,132	0,169 [#]	0,693 ± 0,083	0,584 ± 0,099	0,007[#]
IGC (kg/m ²) – Média ± DP	7,01 ± 2,47	6,93 ± 3,07	0,946 [#]	8,78 ± 2,44	8,68 ± 3,33	0,929 [#]

DP: desvio-padrão; IMC: índice de massa corporal; PC: perímetro da cintura; SC: superfície corporal; MMA: massa magra apendicular; IMMA_{IMC}: índice de massa magra apendicular ajustado pelo IMC; IGC: índice de gordura corporal; #: Teste *t de Student* pareado; €: Teste Wilcoxon; *: Teste McNemar.

5.4. Características ósseas

Na análise das características ósseas através da densitometria, a massa óssea foi menor no grupo NF1 ($P=0,046$). A DMO foi menor no grupo NF1 no corpo total e na coluna. Não houve diferença estatística para a análise no fêmur total ou colo do fêmur. A tabela 6 apresenta as características ósseas avaliadas na pesquisa através da densitometria de corpo total, coluna e fêmur. Na DMO do corpo total, o grupo NF1 apresentou maior prevalência de massa óssea abaixo do esperado para a idade (34,6%) comparado ao controle (7,7%) ($P=0,016$).

Tabela 6: Características ósseas por meio da densitometria da população do estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

Características	Controle (n=26)	NF1 (n=26)	Valor de P
Massa óssea (kg)			
Média ± DP	2,29 ± 0,43	2,03 ± 0,47	0,046[#]
DMO Corpo total (g/cm²)			
Média ± DP	1,10 ± 0,10	1,04 ± 0,10	0,036[#]
DMO Corpo Total – Z-escore			
Média ± DP	- 0,75 ± 0,93	- 1,35 ± 1,12	0,049[#]
Classificação – n (%)			0,016[*]
Massa óssea normal	24 (92,3)	17 (65,4)	
Massa óssea abaixo do esperado	2 (7,7)	9 (34,6)	
DMO Coluna (g/cm²)			
Média ± DP	1,00 ± 0,08	0,91 ± 0,14	0,015[#]
DMO Coluna – Z-escore			
Média ± DP	- 0,69 ± 0,92	- 1,39 ± 1,24	0,025[#]
Classificação – n (%)			0,07 [*]
Massa óssea normal	24 (92,3)	18 (69,2)	
Massa óssea abaixo do esperado	2 (7,7)	8 (30,8)	
DMO Fêmur (colo) (g/cm²)			
Média ± DP	0,85 ± 0,15	0,77 ± 0,12	0,106 [#]
DMO Fêmur (colo) – Z-escore			
Média ± DP	- 0,26 ± 1,16	- 0,74 ± 0,96	0,165 [#]
Classificação – n (%)			1,000 [*]
Massa óssea normal	24 (92,3)	23 (88,5)	
Massa óssea abaixo do esperado	2 (7,7)	3 (11,5)	
DMO Fêmur (total) (g/cm²)			
Média ± DP	0,94 ± 0,13	0,90 ± 0,13	0,309 [#]
DMO Fêmur (total) – Z-escore			
Média ± DP	- 0,32 ± 0,91	- 0,56 ± 0,97	0,409 [#]
Classificação – n (%)			0,705 [*]
Massa óssea normal	26 (100)	23 (88,5)	
Massa óssea abaixo do esperado	0	3 (11,5)	

DP: desvio-padrão; DMO: densidade mineral óssea. Massa óssea normal: valor > -2DP; Massa óssea abaixo do esperado: valor ≤ -2DP. #: Teste *t de Student* pareado; *: Teste McNemar ou Qui-quadrado.

A tabela 7 apresenta a estratificação das características ósseas por sexo. Não houve diferença em nenhuma variável entre as mulheres. Os homens com NF1 apresentaram menor DMO em g/cm² que os homens do grupo controle no corpo total ($P=0,032$).

Tabela 7: Características ósseas por meio da densitometria da população do estudo, agrupados por sexo. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

Características	HOMENS			MULHERES		
	Controle (n=14)	NF1 (n=14)	Valor de P	Controle (n=12)	NF1 (n=12)	Valor de P
Massa óssea (kg) - Média ± DP	2,56 ± 0,37	2,28 ± 0,39	0,114 [#]	1,98 ± 0,25	1,73 ± 0,36	0,052 [#]
DMO Corpo total (g/cm²) - Média ± DP	1,15 ± 0,09	1,07 ± 0,08	0,032[#]	1,04 ± 0,07	1,00 ± 0,12	0,270 [#]
DMO Corpo Total – Z-escore - Média ± DP	- 0,56 ± 0,88	- 1,34 ± 0,83	0,052 [#]	- 0,98 ± 0,98	- 1,37 ± 1,43	0,349 [#]
Classificação – n (%)			0,125 [*]			0,250 [*]
Massa óssea normal	14 (100,0)	10 (71,4)		10 (83,3)	7 (58,3)	
Massa óssea abaixo do esperado	0	4 (28,6)		2 (16,7)	5 (41,7)	
DMO Coluna (g/cm²) - Média ± DP	1,02 ± 0,08	0,94 ± 0,11	0,090 [#]	0,98 ± 0,11	0,87 ± 0,17	0,097 [#]
DMO Coluna – Z-escore - Média ± DP	- 0,76 ± 0,69	- 1,32 ± 0,96	0,173 [#]	- 0,62 ± 1,15	- 1,47 ± 1,55	0,142 [#]
Classificação – n (%)			0,250 [*]			0,375 [*]
Massa óssea normal	14 (100,0)	11 (78,6)		10 (83,3)	7 (58,3)	
Massa óssea abaixo do esperado	0	3 (21,4)		2 (16,7)	5 (41,7)	
DMO Fêmur (colo) (g/cm²) - Média ± DP	0,90 ± 0,14	0,82 ± 0,09	0,139 [#]	0,78 ± 0,13	0,72 ± 0,13	0,294 [#]
DMO Fêmur (colo) – Z-escore - Média ± DP	- 0,01 ± 1,12	- 0,49 ± 0,75	0,286 [#]	- 0,54 ± 1,18	- 1,04 ± 1,12	0,285 [#]
Classificação – n (%)			1,000 [*]			0,500 [*]
Massa óssea normal	13 (92,9)	14 (100,0)		11 (91,7)	9 (75,0)	
Massa óssea abaixo do esperado	1 (7,1)	0		1 (8,3)	3 (25,0)	
DMO Fêmur (total) (g/cm²) - Média ± DP	0,99 ± 0,13	0,94 ± 0,09	0,346 [#]	0,89 ± 0,11	0,86 ± 0,16	0,461 [#]
DMO Fêmur (total) – Z-escore - Média ± DP	- 0,24 ± 0,95	- 0,49 ± 0,64	0,511 [#]	- 0,41 ± 0,90	- 0,65 ± 1,28	0,496 [#]
Classificação – n (%)			1,000 [*]			0,250 [*]
Massa óssea normal	14 (100,0)	14 (100,0)		12 (100,0)	9 (75,0)	
Massa óssea abaixo do esperado	0	0		0	3 (25,0)	

DP: desvio-padrão; DMO: densidade mineral óssea. Massa óssea normal: valor > -2DP; Massa óssea abaixo do esperado: valor ≤ -2DP. #: Teste *t* de Student pareado; *: Teste McNemar ou Qui-quadrado.

5.5. Força Muscular

Quanto à força máxima, das seis análises realizadas (três no braço direito e três no braço esquerdo, alternadamente), o valor máximo registrado foi considerado para a força máxima aferida, que foi menor na NF1 ($P=0,049$). Além disso, não houve diferenças estatísticas entre os braços direito e esquerdo tanto no grupo NF1 quanto no controle, e a média dos dois braços (força máxima média) também foi usada nos resultados apresentados na Tabela 8. Todos os indivíduos eram destros. Indivíduos com NF1 apresentaram menor força muscular máxima por unidade de área (F_{area}) e menor força máxima média (F_{max}) que os indivíduos do grupo controle.

Tabela 8: Força muscular na população do estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

Características	Controle (n=26)	NF1 (n=26)	Valor de $P^{\#}$
ASTT (cm ²) Média ± DP	23,30 ± 1,79	22,49 ± 2,51	0,119
Força Máxima aferida (kg) Média ± DP	42,31 ± 10,53	35,70 ± 14,17	0,049
Força Máxima Média (kg) Média ± DP	37,47 ± 10,66	31,09 ± 12,20	0,035
F_{area} (N/cm ²) Média ± DP	15,62 ± 3,58	13,26 ± 4,17	0,028

DP: desvio-padrão; ASTT: área de secção transversa total; N: newton; F_{area} foi calculada dividindo a Força Máxima Média em newtons pela ASTT e expressa em N/cm². #: Teste *t de Student* pareado.

Tabela 9: Força muscular na população do estudo, por sexo. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

Características	HOMENS			MULHERES		
	Controle (n=14)	NF1 (n=14)	Valor de $P^{\#}$	Controle (n=12)	NF1 (n=12)	Valor de $P^{\#}$
ASTT (cm ²) Média ± DP	24,51 ± 1,51	24,15 ± 1,42	0,413	21,89 ± 0,70	20,55 ± 2,11	0,057
Força Max aferida (kg) Média ± DP	49,06 ± 9,63	46,51 ± 9,08	0,502	34,43 ± 4,07	23,08 ± 6,02	0,001
Força Max Média (kg) Média ± DP	44,48 ± 9,64	40,20 ± 8,19	0,185	29,29 ± 3,64	20,46 ± 5,50	0,001
F_{area} (N/cm ²) Média ± DP	17,73 ± 3,41	16,25 ± 2,71	0,185	13,15 ± 1,75	9,77 ± 2,51	0,003

DP: desvio-padrão; Max: máxima; ASTT: área de secção transversa total; N: newton; F_{area} foi calculada dividindo a Força Máxima Média em newtons pela ASTT e expressa em N/cm². #: Teste *t de Student* pareado.

Comparando os sexos (Tabela 9), as mulheres com NF1 apresentaram menor força máxima média comparadas com as mulheres do grupo controle ($P=0,001$) e menor F_{area} ($P=0,003$). Não houve diferenças entre os homens ($P=0,502$ e $P=0,185$).

5.6. Gasto Energético de Repouso e Total

Analisando os dados brutos da calorimetria indireta (Tabela 10), não houve diferenças entre os grupos no GER ($P=0,804$). Fazendo o ajuste dessa variável pelo peso, massa magra e massa magra apendicular, o grupo NF1 apresentou GER em kcal/kg/dia maior que o grupo controle ($P=0,046$; $P=0,013$; $P=0,004$, respectivamente). Não houve diferenças estatísticas para VO_2 e VCO_2 .

O quociente respiratório foi menor no grupo NF1 comparado ao grupo controle ($P=0,008$), indicando uma possível diferença na metabolização de substratos energéticos. Os voluntários com NF1 apresentaram maior oxidação de gordura ($P=0,011$) e menor oxidação de carboidratos ($P=0,029$) quando comparados ao grupo controle.

Tabela 10: Calorimetria indireta. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

	Controle (n=26)	NF1 (n=26)	Valor de P
GER (kcal/dia)			
Média ± DP	1605,24 ± 449,44	1633,91 ± 471,14	0,804 [#]
GER ajustada pelo peso (kcal/kg/dia)			
Mediana (min-max)	21,89 (10,36-36,42)	26,32 (12,26-35,98)	0,046[€]
GER ajustada pela massa magra (kcal/kg/dia)			
Média ± DP	35,96 ± 5,53	40,60 ± 6,30	0,013[#]
GER ajustada pela MMA (kcal/kg/dia)			
Média ± DP	80,08 ± 12,73	94,46 ± 17,88	0,004[#]
VO₂ (L/min)			
Média ± DP	0,226 ± 0,064	0,233 ± 0,067	0,680 [#]
VCO₂ (L/min)			
Média ± DP	0,203 ± 0,057	0,197 ± 0,059	0,674 [#]
QR			
Média ± DP	0,90 ± 0,10	0,84 ± 0,08	0,008[#]
Glicose oxidada (g/min)			
Média ± DP	0,20 ± 0,09	0,15 ± 0,09	0,029[#]
Glicose oxidada (g/dia)			
Média ± DP	292,15 ± 136,32	220,33 ± 127,37	0,029[#]
Lipídio oxidado (g/min)			
Média ± DP	0,04 ± 0,04	0,06 ± 0,03	0,011[#]
Lipídio oxidado (g/dia)			
Média ± DP	53,63 ± 50,74	85,13 ± 47,31	0,011[#]

Nota: DP: desvio-padrão; min-max: mínimo-máximo; MMA: massa magra apendicular; GER: gasto energético de repouso; QR: quociente respiratório; #: Teste *t de Student* pareado; €: Teste Wilcoxon

Tabela 11: Calorimetria indireta, agrupada por sexo. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

	HOMENS			MULHERES		
	Controle (n=14)	NF1 (n=14)	Valor de P	Controle (n=12)	NF1 (n=12)	Valor de P
GER (kcal/dia)						
Mediana (min-max)	1847,44 (1495,46-2516,52)	1757,60 (1539,85-2958,17)	0,683 [€]	1304,95 (657,19-1449,36)	1352,64 (623,83-1979,61)	0,754 [€]
GER ajust. pelo peso (kcal/kg/dia)						
Mediana (min-max)	24,70 (20,14-36,42)	26,32 (22,92-35,98)	0,363 [€]	19,72 (10,36-28,91)	26,52 (12,26-31,18)	0,028[€]
GER ajust. pela MM (kcal/kg/dia)						
Mediana (min-max)	36,24 (30,38-45,94)	38,05 (33,16-45,11)	0,221 [€]	36,79 (19,04-42,22)	44,45 (20,05-50,42)	0,023[€]
GER ajust. pela MMA (kcal/kg/dia)						
Mediana (min-max)	80,62 (64,74-98,02)	90,39 (70,42-108,16)	0,177 [€]	82,96 (41,63-93,96)	102,90 (49,47-132,69)	0,019[€]
VO₂ (L/min)						
Mediana (min-max)	0,258 (0,209-0,357)	0,254 (0,211-0,425)	0,638 [€]	0,184 (0,097-0,206)	0,194 (0,090-0,284)	0,638 [€]
VCO₂ (L/min)						
Mediana (min-max)	0,246 (0,180-0,308)	0,218 (0,194-0,343)	0,235 [€]	0,161 (0,067-0,182)	0,159 (0,071-0,231)	0,875 [€]
QR						
Média ± DP	0,91 ± 0,09	0,87 ± 0,06	0,163 [#]	0,88 ± 0,10	0,82 ± 0,08	0,102 [#]
Glicose oxidada (g/min)						
Média ± DP	0,25 ± 0,08	0,20 ± 0,07	0,087 [#]	0,15 ± 0,08	0,10 ± 0,08	0,184 [#]
Glicose oxidada (g/dia)						
Média ± DP	361,49 ± 120,72	286,54 ± 101,96	0,087 [#]	211,25 ± 108,42	143,08 ± 111,77	0,184 [#]
Lipídio oxidado (g/min)						
Média ± DP	0,04 ± 0,04	0,06 ± 0,03	0,255 [#]	0,03 ± 0,03	0,06 ± 0,03	0,031[#]
Lipídio oxidado (g/dia)						
Média ± DP	60,81 ± 60,71	87,59 ± 49,67	0,255 [#]	45,25 ± 36,77	82,26 ± 46,43	0,031[#]

Nota: ajust.: ajustado; MM: massa magra; MMA: massa magra apendicular; min-max: mínimo-máximo; DP: desvio-padrão; GER: gasto energético de repouso; QR: quociente respiratório; #: Teste *t de Student* pareado; €: Teste Wilcoxon.

Na estratificação por sexo (Tabela 11), observou-se que as diferenças estatísticas observadas aconteceram apenas entre as mulheres. O GER foi maior nas mulheres com NF1 comparadas com voluntárias do grupo controle quando essa variável foi ajustada por peso ($P=0,028$), massa magra ($P=0,023$) e massa magra apendicular ($P=0,019$). Não houve diferença estatística para nenhum parâmetro da calorimetria entre os homens, mesmo após ajuste do GER. As mulheres com NF1 também oxidaram mais lipídio que as mulheres do grupo controle ($P=0,031$).

Quanto ao GET (Tabela 12), no qual multiplicou-se o GER pelo fator atividade física e adicionou-se 10% referente ao efeito térmico dos alimentos, não houve diferenças entre os dois grupos ($P=0,857$), o que era esperado uma vez que o GER foi semelhante e o nível de atividade física fez parte do pareamento dessa pesquisa. Após o ajuste por massa magra ($P=0,019$) e por massa magra apendicular ($P=0,004$), o GET foi maior no grupo NF1, assim como aconteceu no GER.

Tabela 12: Gasto Energético Total diário calculado. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

	Controle (n=26)	NF1 (n=26)	Valor de P
GET (kcal/dia) Média ± DP	1919,86 ± 602,72	1945,28 ± 588,47	0,857 [#]
GET ajustado pelo peso (kcal/kg/dia) Mediana (min-max)	25,80 (12,77-50,07)	30,97 (15,10-49,47)	0,101 [€]
GET ajustado pela massa magra (kcal/kg/dia) Média ± DP	42,96 ± 8,45	48,28 ± 8,14	0,019[#]
GET ajustado pela MMA (kcal/kg/dia) Média ± DP	95,54 ± 18,26	112,22 ± 21,32	0,004[#]

Nota: DP: desvio-padrão; MMA: massa magra apendicular; min-max: mínimo-máximo; GET: gasto energético total diário; [#]: Teste *t de Student* pareado; [€]: Teste Wilcoxon.

Na estratificação por sexo (Tabela 13), observou-se que as diferenças estatísticas também foram observadas apenas na comparação de mulheres do grupo NF1 com as voluntárias do grupo controle. Não houve diferenças entre os homens. O GET das mulheres com NF1 foi maior que o grupo controle quando essa variável foi ajustada por peso ($P=0,019$), massa magra ($P=0,015$) e massa magra apendicular ($P=0,005$).

Tabela 13: Gasto Energético Total diário calculado e agrupado por sexo. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

	HOMENS			MULHERES		
	Controle (n=14)	NF1 (n=14)	Valor de P	Controle (n=12)	NF1 (n=12)	Valor de P
GET (kcal/dia) Mediana (min-max)	2255,73 (1719,89-3087,05)	2274,01 (1693,84-3611,92)	0,551 [€]	1450,18 (809,65-1749,55)	1554,76 (768,56-2765,52)	0,754 [€]
GET ajust. pelo peso (kcal/kg/dia) Mediana (min-max)	29,72 (22,16-50,07)	31,69 (26,51-49,47)	0,778 [€]	23,83 (12,77-35,61)	30,11 (15,10-34,30)	0,019[€]
GET ajust. pela MM (kcal/kg/dia) Média ± DP	44,90 ± 8,62	46,85 ± 6,36	0,526 [#]	40,71 ± 8,02	49,96 ± 9,86	0,015[#]
GET ajust. pela MMA (kcal/kg/dia) Média ± DP	98,44 ± 17,65	105,28 ± 15,71	0,342 [#]	92,17 ± 19,15	120,32 ± 24,67	0,005[#]

Nota: DP: desvio-padrão; MM: massa magra; MMA: massa magra apendicular; GET: gasto energético total diário; #: Teste *t de Student* pareado; €: Teste Wilcoxon.

5.7. Consumo alimentar

Quanto ao consumo alimentar não houve diferença estatística na energia ingerida comparando-se os dois grupos ($P=0,240$). Ao realizar o ajuste pelo peso, o consumo diário de calorias por quilograma de peso foi maior no grupo NF1 em valores absolutos, mas não alcançou a diferença estatística ($P=0,069$). Quanto aos macronutrientes, o consumo de carboidratos, proteínas e lipídios não foi diferente entre os dois grupos. A tabela 14 apresenta a ingestão de energia e macronutrientes dos voluntários dessa pesquisa.

Na estratificação do consumo de energia e macronutrientes por sexo, a tabela 15 apresenta esses valores para os homens da pesquisa e a tabela 16 para as mulheres. A única diferença observada foi um maior consumo de carboidratos por quilograma de peso corporal nas mulheres com NF1 comparadas com as mulheres do grupo controle ($P=0,048$). Não houve diferença entre os homens para energia e macronutrientes.

Quanto ao consumo de micronutrientes, fibras e ácidos graxos (Tabela 17), o grupo NF1 apresentou um consumo menor de cálcio, ferro e vitamina A e um consumo maior de sódio, ácidos graxos poli-insaturados e ácido linoleico (ômega 6), quando comparado ao consumo do grupo controle. Não houve diferença entre os grupos para o consumo dos demais nutrientes. A relação ômega 6/ômega 3 (w-6/w-3) média na NF1 foi de $8,50 \pm 3,17$ e no grupo controle $7,52 \pm 1,82$, sem diferenças estatística entre os grupos ($P=0,171$). Estratificando por sexo, essa relação w-6/w-3 não foi diferente entre os homens ($P=0,826$) nem entre as mulheres ($P=0,050$).

Na estratificação por sexo quanto ao consumo de fibras, ácidos graxos, colesterol e micronutrientes (Tabela 18), as mulheres com NF1 apresentaram um consumo menor de vitamina C ($P=0,041$) comparadas ao grupo controle. Não houve diferença para os demais nutrientes avaliados. Já entre os homens, o grupo NF1 apresentou menor consumo de ferro ($P=0,030$) e maior consumo de sódio ($P=0,019$), ácido graxo poli-insaturado ($P=0,032$) e ácido linoleico ($P=0,030$). Sem alterações para os demais nutrientes entre os homens.

Tabela 14: Ingestão e categorização dos voluntários quanto ao consumo de energia e macronutrientes. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

	Controle (n=26) Mediana (min-max)	NF1 (n=26) Mediana (min-max)	Valor de P
Energia (kcal/dia)	2104,38 (1177,41 - 3344,27)	2202,60 (1257,23 - 3000,03)	0,240 [#]
Energia (kcal/kg/dia)	29,59 (15,99 - 69,02)	35,88 (20,59 - 67,49)	0,069 [€]
Carboidrato (g)	227,76 (106,60 - 392,00)	240,36 (138,92 - 392,30)	0,439 [€]
Carboidrato (% do VET)	46,26 (32,19 - 71,77)	48,37 (29,55 - 58,11)	0,889 [€]
Carboidrato (g/kg/dia)	3,47 (1,68 - 7,95)	4,13 (1,89 - 8,42)	0,205 [#]
Proteína (g)	91,81 (31,81 - 133,99)	88,07 (50,74 - 179,25)	0,874 [#]
Proteína (% do VET)	18,97 (5,84 - 28,10)	16,34 (9,30 - 24,53)	0,439 [#]
Proteína (g/kg/dia)	1,38 (0,47 - 2,88)	1,47 (0,78 - 2,92)	0,317 [#]
Lipídio (g)	81,25 (36,45 - 144,88)	90,94 (50,05 - 163,45)	0,172 [#]
Lipídio (% do VET)	37,23 (17,12 - 42,74)	36,86 (23,99 - 53,64)	0,312 [#]
Lipídio (g/kg/dia)	1,17 (0,50 - 2,86)	1,36 (0,72 - 3,01)	0,096 [€]
Categorização dos macronutrientes quanto à faixa AMDR - n (%)			
Carboidratos			0,508 [*]
Consumo abaixo da faixa	10 (38,5%)	10 (38,5%)	
Consumo dentro da faixa	15 (57,7%)	16 (61,5%)	
Consumo acima da faixa	1 (3,8%)	0	
Proteínas			1,000 [*]
Consumo abaixo da faixa	1 (3,8%)	1 (3,8%)	
Consumo dentro da faixa	25 (96,2%)	25 (96,2%)	
Consumo acima da faixa	0	0	
Lipídios			0,187 [*]
Consumo abaixo da faixa	2 (7,7%)	0	
Consumo dentro da faixa	10 (38,5%)	11 (42,3%)	
Consumo acima da faixa	14 (53,8%)	15 (57,7%)	

Nota: min-max: mínimo-máximo; AMDR: *Acceptable Macronutrients Distribution Range*; VET: valor energético total consumido; #: Teste *t de Student* pareado; €: Teste Wilcoxon; *: Teste McNemar ou Qui-quadrado ou Fisher para variáveis categóricas.

Tabela 15: Ingestão dos voluntários quanto ao consumo de energia e macronutrientes, sexo masculino. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

	Controle (n=14) Mediana (min-max)	NF1 (n=14) Mediana (min-max)	Valor p
Energia (kcal/dia)	2265,95 (1743,46 - 3344,27)	2532,69 (1608,94 - 3000,03)	0,764 [#]
Energia (kcal/kg/dia)	28,97 (20,67 - 69,02)	34,75 (20,59 - 61,69)	0,470 [€]
Carboidrato (g)	285,71 (211,80 - 392,00)	244,91 (199,27 - 392,30)	0,683 [€]
Carboidrato (% do VET)	47,54 (38,12 - 71,77)	52,22 (29,55 - 58,11)	0,198 [€]
Carboidrato (g/kg/dia)	3,34 (2,38 - 7,95)	3,70 (1,90 - 8,40)	0,900 [€]
Proteína (g)	97,50 (60,07 - 133,99)	107,31 (50,74 - 179,25)	0,266 [#]
Proteína (% do VET)	16,84 (11,11 - 21,31)	17,24 (9,30 - 24,53)	0,442 [#]
Proteína (g/kg/dia)	1,24 (0,82 - 2,88)	1,73 (0,78 - 2,92)	0,221 [€]
Lipídio (g)	87,86 (41,13 - 144,88)	92,15 (53,91 - 163,45)	0,439 [#]
Lipídio (% do VET)	34,00 (17,12 - 42,41)	32,54 (23,99 - 53,64)	0,325 [#]
Lipídio (g/kg/dia)	1,13 (0,60 - 2,86)	1,30 (0,72 - 2,75)	0,352 [#]

Nota: min-max: mínimo-máximo; VET: valor energético total; #: Teste *t de Student* pareado; €: Teste Wilcoxon

Tabela 16: Ingestão dos voluntários quanto ao consumo de energia e macronutrientes, sexo feminino. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

	Controle (n=12)	NF1 (n=12)	Valor p
	Mediana (min-max)	Mediana (min-max)	
Energia (kcal/dia)	1901,79 (1177,41 - 2487,39)	2074,64 (1257,23 - 2701,91)	0,229 [#]
Energia (kcal/kg/dia)	29,97 (15,99 - 55,22)	40,42 (22,11 - 67,49)	0,097 [#]
Carboidrato (g)	205,78 (106,60 - 297,20)	240,27 (138,92 - 342,65)	0,068 [#]
Carboidrato (% do VET)	45,07 (32,19 - 55,76)	48,02 (40,41 - 56,02)	0,112 [#]
Carboidrato (g/kg/dia)	3,47 (1,68 - 6,36)	5,15 (2,36 - 8,19)	0,048[#]
Proteína (g)	88,84 (31,81 - 111,84)	70,26 (52,22 - 96,74)	0,232 [#]
Proteína (% do VET)	19,37 (5,84 - 28,10)	13,70 (10,05 - 20,26)	0,439 [#]
Proteína (g/kg/dia)	1,44 (0,50 - 2,00)	1,34 (0,91 - 1,92)	0,754 [€]
Lipídio (g)	74,31 (36,45 - 112,56)	88,62 (50,05 - 115,99)	0,278 [#]
Lipídio (% do VET)	39,39 (27,86 - 42,74)	40,11 (30,34 - 42,05)	0,433 [€]
Lipídio (g/kg/dia)	1,21 (0,50 - 2,50)	1,72 (0,91 - 3,01)	0,129 [#]

Nota: min-max: mínimo-máximo; VET: valor energético total; [#]: Teste *t de Student* pareado; [€]: Teste Wilcoxon

Tabela 17: Consumo mediano de fibras, ácidos graxos, colesterol, minerais e vitaminas dos voluntários da pesquisa. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

Nutriente	Controle (n=26)	NF1 (n=26)	Valor p
	Mediana (min-max)	Mediana (min-max)	
Fibras (g)	18,78 (10,33 - 42,07)	19,84 (8,07 - 44,13)	0,978 [#]
AG Saturados (g)	30,62 (11,20 - 56,65)	30,30 (16,70 - 55,54)	0,981 [#]
AG Monoinsaturados (g)	31,85 (11,20 - 47,92)	31,00 (17,05 - 48,48)	0,502 [#]
AG Poli-insaturados (g)	22,23 (9,92 - 43,56)	29,53 (9,20 - 55,10)	0,013[#]
Ácido linolênico (w3) (g)	2,84 (1,04 - 4,64)	3,28 (1,06 - 6,57)	0,120 [#]
Ácido linoleico (w6) (g)	19,10 (7,56 - 36,76)	26,53 (8,00 - 48,27)	0,008[#]
Colesterol (mg)	321,29 (138,07 - 651,96)	296,12 (133,14 - 630,60)	0,319 [#]
Cálcio (mg)	623,19 (159,10 - 2563,80)	438,98 (133,42 - 1364,20)	0,038[€]
Magnésio (mg)	243,99 (84,02 - 479,98)	233,21 (145,29 - 368,99)	0,857 [#]
Manganês (mg)	2,61 (1,30 - 7,14)	2,16 (1,33 - 5,32)	0,280 [€]
Fósforo (mg)	1164,02 (569,30 - 2545,32)	1108,38 (634,03 - 2248,18)	0,474 [#]
Ferro (mg)	10,17 (5,29 - 18,74)	8,82 (5,30 - 12,20)	0,042[#]
Sódio (mg)	3010,07 (1695,98 - 5570,15)	3849,92 (1678,66 - 9017,20)	0,018[#]
Potássio (mg)	2465,42 (772,91 - 4562,61)	2502,34 (1408,93 - 3923,85)	0,912 [#]
Cobre (mg)	0,89 (0,50 - 1,70)	0,89 (0,50 - 3,40)	0,980 [€]
Zinco (mg)	11,44 (4,03 - 18,83)	9,70 (5,52 - 21,65)	0,362 [#]
Tiamina (mg)	1,42 (0,57 - 4,50)	1,30 (0,67 - 9,96)	0,799 [€]
Riboflavina (mg)	1,07 (0,50 - 3,46)	1,00 (0,49 - 3,05)	0,525 [€]
Piridoxina (mg)	0,78 (0,16 - 2,26)	0,85 (0,31 - 1,75)	0,836 [#]
Niacina (mg)	19,89 (6,12 - 43,75)	20,22 (5,19 - 51,64)	0,509 [#]
Vitamina C (mg)	58,65 (9,67 - 1003,68)	70,74 (3,58 - 310,28)	0,638 [€]
Vitamina D (mcg)	3,23 (0,91 - 13,41)	2,70 (0,88 - 18,52)	0,517 [€]
Vitamina A (mcg)	541,39 (154,46 - 1357,39)	402,20 (183,20 - 2250,53)	0,038[€]

Nota: min-max: mínimo-máximo; AG: ácido graxo; w3: ômega 3; w6: ômega 6; [#]: Teste *t de Student* pareado; [€]: Teste Wilcoxon. Como algumas variáveis não apresentaram distribuição normal, optou-se por apresentar os nutrientes com mediana, valores mínimos e máximos.

Tabela 18: Consumo mediano de fibras, ácidos graxos, colesterol, minerais e vitaminas dos voluntários da pesquisa, agrupados por sexo. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

Nutriente	HOMENS			MULHERES		
	Controle (n=14) Mediana (min-max)	NF1 (n=14) Mediana (min-max)	Valor de P	Controle (n=12) Mediana (min-max)	NF1 (n=12) Mediana (min-max)	Valor de P
Fibras (g)	22,04 (11,51 – 42,07)	21,61 (8,07 – 44,13)	0,819 [#]	17,02 (10,33 – 37,69)	17,56 (8,86 – 29,06)	0,638 [€]
AG Saturados (g)	32,22 (14,55 – 56,65)	34,34 (16,70 – 55,54)	0,784 [#]	26,99 (11,20 – 34,40)	26,97 (20,27 – 35,35)	0,755 [#]
AG Monoinsaturados (g)	33,43 (15,07 – 47,92)	33,12 (21,37 – 48,48)	0,611 [#]	27,34 (11,20 – 36,46)	28,06 (17,05 – 35,11)	0,673 [#]
AG Poli-insaturados (g)	21,95 (13,81 – 43,56)	33,83 (17,40 – 55,10)	0,032[#]	22,75 (9,92 – 36,84)	29,28 (9,20 – 53,80)	0,128 [#]
Ácido linolênico (w3) (g)	2,85 (1,34 – 4,64)	3,28 (1,39 – 6,57)	0,245 [€]	2,84 (1,04 – 4,19)	3,26 (1,06 – 6,53)	0,294 [#]
Ácido linoleico (w6) (g)	19,00 (11,85 – 36,76)	28,90 (14,60 – 48,27)	0,030[#]	19,85 (7,56 – 31,36)	25,97 (8,00 – 46,98)	0,092 [#]
Colesterol (mg)	382,17 (138,07 – 609,37)	390,72 (225,56 – 630,60)	0,755 [#]	315,28 (146,24 – 651,96)	226,65 (133,14 – 325,91)	0,070 [#]
Cálcio (mg)	563,23 (159,10 – 2563,80)	513,77 (133,42 – 1364,20)	0,300 [€]	720,16 (261,90 – 1793,60)	428,10 (166,81 – 929,23)	0,388 [€]
Magnésio (mg)	250,67 (151,70 – 479,98)	286,46 (169,29 – 368,99)	0,777 [#]	224,45 (84,02 – 341,34)	221,63 (145,29 – 294,42)	0,571 [#]
Manganês (mg)	2,86 (1,32 – 7,14)	2,19 (1,33 – 5,32)	0,594 [€]	2,56 (1,30 – 6,53)	2,00 (1,65 – 4,86)	0,071 [€]
Fósforo (mg)	1220,00 (774,62 – 2545,32)	1356,79 (720,21 – 2248,18)	0,738 [#]	1109,25 (569,30 – 1684,94)	977,97 (634,03 – 1233,45)	0,120 [#]
Ferro (mg)	11,42 (7,60 – 18,74)	9,92 (6,48 – 12,24)	0,030[#]	8,06 (5,29 – 18,04)	7,65 (5,30 – 10,10)	0,427 [#]
Sódio (mg)	2959,13 (1978,10 – 5570,15)	4078,83 (2833,45 – 9017,20)	0,019[#]	3145,79 (1695,98 – 4876,68)	3345,61 (1678,66 – 6733,77)	0,296 [#]
Potássio (mg)	2660,26 (1691,92 – 4562,61)	3008,67 (1961,84 – 3923,85)	0,237 [#]	2328,54 (772,91 – 3716,20)	2276,88 (1408,93 – 2692,74)	0,307 [#]
Cobre (mg)	0,99 (0,60 – 1,70)	0,95 (0,73 – 1,46)	0,641 [#]	0,79 (0,48 – 1,31)	0,80 (0,50 – 3,40)	0,906 [€]
Zinco (mg)	12,72 (6,80 – 18,83)	12,93 (5,52 – 21,65)	0,965 [#]	10,70 (4,03 – 15,55)	7,85 (6,49 – 11,21)	0,098 [#]
Tiamina (mg)	1,75 (0,57 – 2,64)	1,40 (0,67 – 9,96)	0,875 [€]	1,19 (0,65 – 4,50)	1,26 (0,69 – 3,09)	0,575 [€]
Riboflavina (mg)	1,00 (0,66 – 3,46)	1,01 (0,49 – 3,05)	0,730 [€]	1,15 (0,50 – 2,29)	0,96 (0,70 – 1,93)	0,695 [€]
Piridoxina (mg)	0,85 (0,37 – 2,26)	0,97 (0,31 – 1,75)	0,874 [#]	0,63 (0,16 – 1,45)	0,75 (0,42 – 1,11)	0,950 [#]
Niacina (mg)	20,19 (13,18 – 43,75)	27,84 (5,19 – 51,64)	0,397 [€]	19,40 (6,12 – 29,44)	16,33 (8,87 – 43,64)	0,996 [#]
Vitamina C (mg)	45,49 (9,67 – 179,72)	96,34 (3,58 – 310,28)	0,109 [€]	109,45 (25,61 – 1003,68)	58,04 (11,57 – 171,36)	0,041[€]
Vitamina D (mcg)	3,23 (0,91 – 13,41)	3,10 (0,88 – 18,52)	0,730 [€]	2,94 (0,97 – 9,28)	2,59 (1,31 – 3,45)	0,151 [#]
Vitamina A (mcg)	517,83 (247,22 – 1007,34)	424,52 (239,68 – 1031,49)	0,450 [#]	626,02 (154,46 – 1357,39)	336,61 (183,20 – 2250,53)	0,117 [€]

Nota: min-max: mínimo-máximo; AG: ácido graxo; w3: ômega 3; w6: ômega 6; #: Teste *t de Student* pareado; €: Teste Wilcoxon.

5.8. Análise de Correlação

As principais variáveis de antropometria, composição corporal, força muscular e consumo alimentar foram avaliadas para verificar sua correlação com o GET calculado nessa pesquisa e o GER fornecido na calorimetria indireta. Os resultados encontram-se na Tabela 19.

Tabela 19: Correlação entre as variáveis de antropometria, composição corporal, força e consumo alimentar com os valores de GER avaliados na calorimetria indireta e os valores de GET da pesquisa, considerando todos os indivíduos do estudo (n=52). Belo Horizonte, Brasil, 2018.

Variáveis	Análises de Correlação			
	GER		GET	
	R	Valor p	R	Valor p
Peso (kg)	0,753 ^a	<0,001	0,679 ^a	<0,001
Estatura (m)	0,597 ^a	<0,001	0,569 ^a	<0,001
IMC (kg/m²)	0,623 ^a	<0,001	0,545 ^a	<0,001
PC (cm)	0,694 ^a	<0,001	0,629 ^a	<0,001
Superfície Corporal (m²)	0,743 ^a	<0,001	0,680 ^a	<0,001
Gordura (%)	-0,301 ^a	0,030	-0,345 ^a	0,012
Massa gorda (kg)	0,166 ^b	0,238	0,126 ^b	0,373
Massa magra (kg)	0,849 ^a	<0,001	0,796 ^a	<0,001
Massa óssea (kg)	0,724 ^a	<0,001	0,717 ^a	<0,001
MMA (kg)	0,816 ^a	<0,001	0,778 ^a	<0,001
IMMA_{IMC} (kg/(kg/m²))	0,556 ^a	<0,001	0,580 ^a	<0,001
Índice de Gordura Corporal (kg/m²)	0,003 ^b	0,981	-0,052 ^b	0,713
DMO Corpo Total (g/cm²)	0,598 ^a	<0,001	0,606 ^a	<0,001
DMO Corpo Total (Z-escore)	0,379 ^a	0,006	0,400 ^a	0,003
Força Máxima Média (N)	0,590 ^a	<0,001	0,576 ^a	<0,001
F_{area} (N/cm²)	0,496 ^a	<0,001	0,479 ^a	<0,001
Energia (kcal/dia)	0,266 ^a	0,056	0,240 ^a	0,086
Carboidrato (g)	0,353 ^b	0,010	0,389 ^b	0,004
Carboidrato (g/kg/dia)	-0,171 ^b	0,226	-0,111 ^b	0,433
Proteína (g)	0,261 ^a	0,061	0,165 ^a	0,242
Proteína (g/kg/dia)	-0,235 ^a	0,093	-0,270 ^a	0,053
Lipídio (g)	-0,003 ^a	0,981	-0,060 ^a	0,674
Lipídio (g/kg/dia)	-0,427 ^b	0,002	-0,425 ^b	0,002

Nota: a: coeficiente de correlação de Pearson para variáveis quantitativas com distribuição normal; b: coeficiente de correlação de Spearman para variáveis quantitativas com distribuição não-normal; IMC: índice de massa corporal; MMA: massa magra apendicular; IMMA_{IMC}: índice de massa magra apendicular ajustado pelo IMC; PC: perímetro da cintura; DMO: densidade mineral óssea; GER: gasto energético de repouso; GET: gasto energético total.

O GER e o GET correlacionaram-se de forma semelhante com as mesmas variáveis. Para as variáveis testadas, GER e GET se correlacionaram positivamente com peso, estatura, IMC, CC, superfície corporal, massa magra, massa magra apendicular, massa magra apendicular ajustada pelo IMC, massa óssea, DMO (em g/cm² ou Z-escore), força máxima e força por unidade de área e carboidratos em gramas.

Também houve correlação negativa de ambas com as variáveis percentual de gordura e lipídio em gramas por quilograma de peso.

Não foram observadas associações entre o GER e o GET com a massa gorda, índice de gordura corporal e com algumas variáveis do consumo alimentar, como energia, carboidratos em gramas por quilogramas de peso, proteínas (em gramas e em gramas por quilograma de peso) e lipídios em gramas.

Tabela 20: Correlação entre as variáveis de antropometria, composição corporal, força e consumo alimentar com os valores de GER avaliados na calorimetria indireta e os valores de GET da pesquisa, agrupados por grupos (n=26 em cada grupo). Belo Horizonte, Brasil, 2018.

VARIÁVEIS	ANÁLISES DE CORRELAÇÃO							
	GRUPO CONTROLE (n=26)				GRUPO NF1 (n=26)			
	GER		GET		GER		GET	
	R	Valor p	R	Valor de P	R	Valor p	R	Valor de P
Peso (kg)	0,672 ^a	<0,001	0,536 ^a	0,005	0,864 ^a	<0,001	0,845 ^a	<0,001
Estatura (m)	0,660 ^a	<0,001	0,591 ^a	0,001	0,653 ^a	<0,001	0,653 ^a	<0,001
IMC (kg/m²)	0,492 ^a	0,011	0,352 ^a	0,078	0,730 ^a	<0,001	0,709 ^a	<0,001
PC (cm)	0,622 ^a	0,001	0,496 ^a	0,010	0,758 ^a	<0,001	0,749 ^a	<0,001
SC (m²)	0,699 ^a	<0,001	0,580 ^a	0,002	0,857 ^a	<0,001	0,840 ^a	<0,001
Gordura (%)	-0,497 ^a	0,010	-0,581 ^a	0,002	-0,124 ^a	0,546	-0,118 ^a	0,566
Massa gorda (kg)	0,029 ^a	0,889	-0,119 ^a	0,561	0,514 ^a	0,007	0,521 ^a	0,006
Massa magra (kg)	0,881 ^b	<0,001	0,796 ^b	<0,001	0,885 ^a	<0,001	0,851 ^a	<0,001
Massa óssea (kg)	0,758 ^a	<0,001	0,744 ^a	<0,001	0,772 ^a	<0,001	0,767 ^a	<0,001
MMA (kg)	0,849 ^b	<0,001	0,778 ^b	<0,001	0,854 ^a	<0,001	0,824 ^a	<0,001
IMMA_{IMC}	0,731 ^a	<0,001	0,772 ^a	<0,001	0,460 ^a	0,018	0,461 ^a	0,018
ÍGC (kg/m²)	-0,160 ^a	0,436	-0,290 ^a	0,151	0,306 ^a	0,129	0,319 ^a	0,112
DMO Corpo Total (g/cm²)	0,632 ^a	0,001	0,662 ^a	<0,001	0,642 ^a	<0,001	0,626 ^a	0,001
DMO Corpo Total (Z-escore)	0,350 ^a	0,079	0,395 ^a	0,046	0,449 ^a	0,021	0,452 ^a	0,020
Força Máxima Média (N)	0,620 ^a	0,001	0,587 ^a	0,002	0,626 ^a	0,001	0,624 ^a	0,001
F_{area} (N/cm²)	0,542 ^a	0,004	0,510 ^a	0,008	0,519 ^a	0,007	0,510 ^a	0,008
Energia (kcal/dia)	0,231 ^a	0,256	0,250 ^a	0,218	0,305 ^a	0,130	0,228 ^a	0,262
Carboidrato (g)	0,469 ^a	0,016	0,536 ^a	0,005	0,166 ^b	0,416	0,219 ^b	0,282
Carboidrato (g/kg/dia)	0,018 ^a	0,932	0,137 ^a	0,506	-0,404 ^a	0,040	-0,361 ^a	0,070
Proteína (g)	0,066 ^a	0,748	0,034 ^a	0,867	0,402 ^a	0,042	0,268 ^a	0,186
Proteína (g/kg/dia)	-0,338 ^a	0,092	-0,290 ^a	0,150	-0,158 ^a	0,441	-0,265 ^a	0,192
Lipídio (g)	-0,133 ^a	0,516	-0,164 ^a	0,423	0,111 ^a	0,589	0,039 ^a	0,851
Lipídio (g/kg/dia)	-0,435 ^b	0,027	-0,425 ^b	0,002	-0,455 ^a	0,020	-0,489 ^a	0,011

Nota: a: coeficiente de correlação de Pearson para variáveis quantitativas com distribuição normal; b: coeficiente de correlação de Spearman para variáveis quantitativas com distribuição não-normal; IMC: índice de massa corporal; MMA: massa magra apendicular; IMMA_{IMC}: índice de massa magra apendicular ajustado pelo IMC; PC: perímetro da cintura; DMO: densidade mineral óssea; SC: superfície corporal; IGC: índice de gordura corporal; GER: gasto energético de repouso; GET: gasto energético total.

Na estratificação por grupos (Tabela 20), as variáveis GER e GET no grupo NF1 correlacionaram-se de forma semelhante com as mesmas variáveis, exceto carboidrato (em gramas por quilograma de peso) e proteína (em gramas), que

apresentaram correlação significativa ($P=0,040$ e $P=0,042$, respectivamente) apenas com o GER. Tanto GER quanto GET apresentaram correlação positiva com peso, estatura, IMC, perímetro da cintura, superfície corporal, massa gorda, massa óssea, massa magra, massa magra apendicular, massa magra apendicular ajustada pelo IMC, DMO, força máxima e força por unidade de área. Também houve correlação negativa do GER e GET no grupo NF1 com o consumo de lipídio (em g/kg/dia).

5.9. Análise de Regressão

O modelo final de regressão linear multivariado hierárquico para o GER no Grupo NF1 está apresentado na Tabela 21. Para compor o modelo inicial, escolheu-se as cinco variáveis com maior correlação com o GER nesse grupo (massa magra, peso, superfície corporal, massa magra apendicular e massa óssea). Todos os cinco modelos testados estão detalhados no Apêndice F.

A análise de regressão linear múltipla hierárquica demonstrou que apenas a massa magra influenciou significativamente o GER no grupo NF1 e que essa variável explica 77,5% da variabilidade do GER (Tabela 21). A análise resultou em um modelo estatisticamente significativo [$F(1,24) = 87,061$; $P < 0,001$; $R^2 = 0,784$]. Ao adicionar o peso no modelo juntamente com a massa magra não houve diferença entre os modelos ($P=0,057$). E o modelo incluindo massa magra, peso e superfície corporal, embora tenha um $P=0,040$, não cumpriu os pré-requisitos na análise de resíduos e ausência de colinearidade necessário na análise de regressão linear múltipla hierárquica.

Tabela 21: Variáveis que influenciaram de forma significativa o GER no grupo NF1 de acordo com o modelo final de regressão linear múltipla hierárquica, Belo Horizonte, 2018.

Variável	Análise de Regressão Linear Múltipla Hierárquica – Grupo NF1					
	Coeficiente não-padronizado		Coeficiente padronizado	IC95% de β		Valor de P
	β	Erro Padrão	β			
Massa Magra	37,57	4,03	0,885	29,26	45,88	<0,001[#]

Nota: ANOVA $P < 0,001$; R^2 ajustado: 0,775; IC: intervalo de confiança; #: Teste *t de Student*

No grupo controle, apenas a massa magra influenciou significativamente o GER TAMBÉM e essa variável explica 72% da variabilidade do GER (Tabela 22). A

análise resultou em um modelo estatisticamente significativo [$F(1,24) = 65,288$; $P < 0,001$; $R^2 = 0,731$]. A adição de modelos incluindo outras variáveis não cumpriu os pré-requisitos da regressão linear múltipla.

Tabela 22: Variáveis que influenciaram de forma significativa o GER no grupo controle de acordo com o modelo final de regressão linear múltipla hierárquica, Belo Horizonte, 2018.

Variável	Análise de Regressão Linear Múltipla Hierárquica – Grupo NF1					
	Coeficiente não-padronizado		Coeficiente padronizado	IC95% de β		Valor de P
	β	Erro Padrão	β			
Massa Magra	36,81	4,56	0,855	27,41	46,21	<0,001[#]

Nota: ANOVA $P < 0,001$; R^2 ajustado: 0,720; IC: intervalo de confiança; #: Teste *t de Student*

Após a análise de regressão nos dois grupos, realizou-se uma análise dos resíduos, na qual observou-se que os mesmos eram independentes, tinham distribuição normal e tinham variância constante, e que havia ausência de multicolinearidade e de *outliers*.

5.10. Comparação de Métodos

Nessa etapa foram incluídas apenas os resultados dos 26 indivíduos do grupo NF1 para escolha dos métodos que mais se aproximam dos métodos considerados padrão-ouro para avaliação do GER e composição corporal. Foram comparados os valores de percentual de gordura avaliados pela densitometria de corpo inteiro por DXA, considerado o padrão-ouro para essa avaliação, com os valores calculados usando cinco equações preditivas que calculam a densidade corporal a partir da aferição de dobras cutâneas e quatro equações que utilizam a bioimpedância elétrica para a análise da composição corporal. Além disso, também foram comparados os valores de GER avaliados pela calorimetria indireta, também um método considerado padrão-ouro, com 8 equações preditivas de GER comumente usadas na prática clínica e mencionadas na literatura.

Esses dois eixos de comparações de métodos foram aceitos para apresentação oral na Conferência Americana de NF de 2017 (*NF Conference 2017*), organizado pela *Children's Tumor Foundation* (Anexo B).

5.10.1. Comparação entre os métodos de avaliação do percentual de gordura

O percentual de gordura médio obtido na densitometria de corpo total usando a DXA foi comparado com as equações preditivas (Tabela 23). Todas as cinco equações usando as dobras cutâneas subestimaram o percentual de gordura quando comparadas à DXA ($P < 0,001$). Dentre as equações de bioimpedância, apenas a equação de Sun e colaboradores aproximou-se do valor de percentual de gordura fornecido na DXA ($P = 0,664$). Todas as demais equações de BIA subestimaram o percentual de gordura. Analisando a média da diferença entre o percentual de gordura fornecido na DXA e nas equações preditivas percebe-se que as equações de BIA se aproximam mais dos valores encontrados no método considerado padrão-ouro (Tabela 23).

Tabela 23: Percentual de gordura e diferença entre a DXA e equações preditivas para bioimpedância elétrica e dobras cutâneas no grupo NF1. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

		GRUPO NF1 (n=26)		
		Percentual de Gordura (%)		Diferença (%)
		Média ± DP	Valor de P*	Média ± DP
DXA	DXA	31,59 ± 8,97	-	-
Durnin e Womersley (1974)	DC	26,41 ± 7,36	<0,001	5,18 ± 3,26
Jackson e Pollock (1978 e 1980) 3DC	DC ^a	20,03 ± 7,97	<0,001	11,56 ± 2,98
Jackson e Pollock (1978 e 1980) 7DC	DC ^a	21,01 ± 8,30	<0,001	10,58 ± 2,98
Guedes (1985)	DC	21,12 ± 6,55	<0,001	10,47 ± 3,74
Petroski (1995)	DC	23,72 ± 7,20	<0,001	7,87 ± 4,10
Kyle e colaboradores (2001)	BIA	29,83 ± 8,83	0,005	1,76 ± 2,90
Lohman (1992)	BIA	29,05 ± 9,02	0,021	2,54 ± 5,25
Sun e colaboradores (2003)	BIA	31,27 ± 8,05	0,664	0,33 ± 3,78
Heitmann (1990)	BIA	26,14 ± 9,14	<0,001	5,45 ± 4,57

DP: desvio-padrão; DXA: absorciometria com raios X de dupla energia; BIA: impedância bioelétrica; DC: dobras cutâneas; ^a: Jackson e Pollock 1978 para homens e Jackson, Pollock e Ward 1980 para mulheres; * Teste *t de Student* pareado.

Estratificando os valores de percentual de gordura por sexo (Tabela 24), observa-se que nos homens com NF1 as equações de densidade corporal usando as dobras cutâneas subestimam muito o valor de percentual de gordura ($P < 0,001$ para todas as equações). Já dentre as equações de BIA, as equações de Kyle e colaboradores (2001) e Lohman (1992) foram as que mais se aproximaram do valor fornecido pela DXA ($P = 0,386$ e $P = 0,180$, respectivamente). A equação de Sun e colaboradores (2003), que para o grupo total era a que mais se aproximava, superestima os valores

de percentual de gordura entre os homens com NF1. Entre as mulheres com NF1, todas as equações de dobras cutâneas e BIA subestimam o percentual de gordura.

Tabela 24: Percentual de gordura comparando a DXA e as equações preditivas para a bioimpedância elétrica e as dobras cutâneas no grupo NF1, agrupados por sexo. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

		Homens (n=14)		Mulheres (n=12)		Valor de P*
		Media ± DP	Valor de P#	Media ± DP	Valor de P#	
DXA	DXA	26,63 ± 7,28	-	37,38 ± 7,21	-	0,001
Durnin e Womersley (1974)	DC	22,74 ± 6,77	<0,001	30,69 ± 5,64	<0,001	0,004
Jackson e Pollock (1978/1980) 3DC	DC ^a	16,47 ± 7,85	<0,001	24,18 ± 6,05	<0,001	0,011
Jackson e Pollock (1978/1980) 7DC	DC ^a	17,76 ± 8,16	<0,001	24,80 ± 6,98	<0,001	0,028
Guedes (1985)	DC	18,44 ± 6,72	<0,001	24,26 ± 4,91	<0,001	0,021
Petroski (1995)	DC	21,57 ± 7,56	<0,001	26,23 ± 6,14	<0,001	0,101
Kyle e colaboradores (2001)	BIA	25,92 ± 8,63	0,386	34,40 ± 6,85	0,001	0,011
Lohman (1992)	BIA	27,81 ± 9,08	0,180	30,49 ± 9,12	<0,001	0,462
Sun e colaboradores (2003)	BIA	28,93 ± 7,51	0,003	34,00 ± 8,09	0,001	0,110
Heitmann (1990)	BIA	23,88 ± 9,26	0,013	28,77 ± 8,64	<0,001	0,179

Nota: DP: desvio-padrão; DXA: absorciometria com raios X de dupla energia; BIA: impedância bioelétrica; DC: dobras cutâneas; ^a: Jackson e Pollock 1978 para homens e Jackson, Pollock e Ward 1980 para mulheres; #: Teste *t de Student* pareado para comparar equações preditivas com DXA; *: Teste *t de Student* para amostras independentes para comparar homens e mulheres.

A tabela 25 apresenta a análise de adequação dessas equações preditivas, considerando-se acurácia quando a variação entre as equações e o método padrão-ouro fica entre 10% para mais ou menos (90 a 110% de adequação). Confirmando os dados acima, as equações de BIA apresentaram melhor acurácia do que as equações de dobras cutâneas. Dentre as equações de dobras cutâneas, a equação de Durnin e Womersley (1974) apresenta a melhor acurácia, mesmo estratificando-se por sexo.

Os gráficos de Bland e Altman plotados para verificar a concordância entre os valores de percentual de gordura das equações preditivas comparados ao valor obtido na DXA encontram-se no Apêndice G. Esses gráficos também demonstram que as equações usando dobras cutâneas não concordam com a DXA, e que dentre as equações usando a BIA, apenas a equação de Sun e colaboradores tem uma concordância melhor com a DXA para o grupo NF1 completo (26 indivíduos)

Tabela 25: Adequação entre o percentual de gordura avaliado pela DXA e pelas equações preditivas no grupo NF1. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

		Adequação do Percentual de Gordura (%)			Média ± DP	Acurácia por sexo (90-110%)	
		Subestimado < 90%	Acurado 90 – 110%	Superestimado >110%		Homens	Mulheres
Durnin e Womersley (1974)	DC	76,9 (n=20)	23,1 (n=6)	0	83,91 ± 9,52	35,7 (n=5)	8,3 (n=1)
Jackson e Pollock (1978 e 1980) 3 DC	DC ^a	100,0 (n=26)	0	0	61,09 ± 12,93	0	0
Jackson e Pollock (1978 e 1980) 7 DC	DC ^a	100,0 (n=26)	0	0	64,30 ± 12,55	0	0
Guedes (1985)	DC	100,0 (n=26)	0	0	66,31 ± 8,76	0	0
Petroski (1995)	DC	92,3 (n=24)	7,7 (n=2)	0	75,05 ± 10,45	14,3 (n=2)	0
Kyle e colaboradores (2001)	BIA	34,6 (n=9)	57,7 (n=15)	7,7 (n=2)	94,26 ± 10,37	64,3 (n=9)	50,0 (n=6)
Lohman (1992)	BIA	38,5 (n=10)	50,0 (n=13)	11,5 (n=3)	92,82 ± 15,72	78,6 (n=11)	16,7 (n=2)
Sun e colaboradores (2003)	BIA	30,8 (n=8)	46,2 (n=12)	23,1 (n=6)	100,89 ± 13,87	50,0 (n=7)	41,7 (n=5)
Heitmann (1990)	BIA	65,4 (n=17)	34,6 (n=9)	0	82,07 ± 14,84	57,1 (n=8)	8,3 (n=1)

Nota: DP: desvio-padrão; DXA: absorciometria com raios X de dupla energia; BIA: impedância bioelétrica; DC: dobras cutâneas; ^a: Jackson e Pollock 1978 para homens e Jackson, Pollock e Ward 1980 para mulheres; Adequação: percentual de indivíduos em cada um dos grupos. O número de indivíduos (n) está entre parênteses.

5.10.2. Comparação entre métodos de avaliação do GET e do GER

O valor de GER fornecido pela calorimetria indireta foi comparado com as oito equações preditivas propostas na metodologia. Todas as equações subestimaram os valores de GER quando comparados com a calorimetria indireta. A Tabela 26 apresenta os valores médios de GER em cada um dos métodos avaliados, bem como a diferença entre os valores fornecidos pela calorimetria indireta e as equações preditivas.

Tabela 26: Gasto energético de repouso e diferença entre a calorimetria indireta e as equações preditivas no grupo NF1. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

	GER (kcal/dia)		Diferença (kcal)
	Mediana (min-max)	Valor de P [#]	Mediana (min-max)
Calorimetria indireta	1656,59 (623,83 – 2958,17)	-	-
Harris-Benedict (1919)	1453,69 (1077,25 – 2291,42)	0,007	157,90 (-654,03 – 666,75)
WHO (1985) (peso)	1542,00 (1140,98 – 2203,37)	0,027	145,89 (-648,00 – 754,80)
WHO (1985) (peso e altura)	1563,01 (1139,73 – 2220,08)	0,041	127,38 (-643,50 – 738,09)
Schofield (1985)	1526,18 (1136,98 – 2182,83)	0,017	154,19 (-635,37 – 775,34)
Henry & Ress (1991)	1383,60 (996,46 – 2010,42)	<0,001	259,11 (-545,17 – 947,75)
Cunningham (1980)	1397,54 (1035,46 – 2022,18)	<0,001	229,17 (-560,59 – 935,99)
Cunningham (1991)	1251,22 (895,73 – 1864,50)	<0,001	376,03 (-418,14 – 1093,66)
Mifflin-St.Jeor (1990)	1438,43 (918,86 – 2092,91)	<0,001	257,16 (-561,64 – 865,26)

Nota: DP: desvio-padrão; kcal: quilocaloria; GER: gasto energético de repouso; min-max: mínimo-máximo; #: Teste *t de Student* pareado para comparar as equações preditivas com o GER da calorimetria.

Na análise de adequação (Tabela 27), a melhor acurácia (90% a 110%) aconteceu na equação da OMS (WHO, 1985) usando peso e altura (46,2%). Essa equação também apresentou menor diferença ao subtrair-se o valor predito na equação do valor aferido na calorimetria indireta (127,38 kcal), conforme Tabela 26.

Tabela 27: Adequação entre o GER aferido pela calorimetria indireta e as equações preditivas no grupo NF1. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

	Adequação do GER			Adequação Mediana (min-max)
	Subestimado < 90%	Acurado 90 – 110%	Superestimado >110%	
Harris-Benedict (1919)	50,0 (n=13)	38,5 (n=10)	11,5 (n=3)	89,27 (72,26 – 204,84)
WHO (1985) (peso)	50,0 (n=13)	38,5 (n=10)	11,5 (n=3)	91,18 (74,48 – 203,87)
WHO (1985) (peso e altura)	42,3 (n=11)	46,2 (n=12)	11,5 (n=3)	92,02 (75,05 – 203,15)
Schofield (1985)	50,0 (n=13)	38,5 (n=10)	11,5 (n=3)	90,38 (73,79 – 201,85)
Henry & Ress (1991)	73,1 (n=19)	15,4 (n=4)	11,5 (n=3)	83,28 (67,96 – 187,39)
Cunningham (1980)	80,8 (n=21)	11,5 (n=3)	7,7 (n=2)	86,24 (68,36 – 189,86)
Cunningham (1991)	88,5 (n=23)	7,7 (n=2)	3,8 (n=1)	76,94 (63,03 – 167,03)
Mifflin-St.Jeor (1990)	73,1 (n=19)	19,2 (n=5)	7,7 (n=2)	84,61 (69,10 – 190,03)

Nota: GER: gasto energético de repouso; min-max: mínimo-máximo.

Na estratificação por sexo (Tabela 28), todas as oito equações preditivas subestimam o GER para os homens com NF1. Entre as mulheres, apenas a equação de Cunningham (1991) subestimou o GER ($P=0,008$).

Tabela 28: Gasto energético de repouso comparando a calorimetria indireta e as equações preditivas no grupo NF1, agrupados por sexo. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

	HOMENS (n=14)		MULHERES (n=12)		Valor de P
	Mediana (min-max)	Valor de P [€]	Mediana (min-max)	Valor de P [#]	
Calorimetria indireta	1757,60 (1539,85 – 2958,17)	-	1352,64 (623,83 – 1979,61)	-	<0,001*
Harris-Benedict (1919)	1566,89 (1373,51 – 2291,42)	0,001	1290,59 (1077,25 – 1560,08)	0,801	<0,001*
WHO (1985) (peso)	1663,74 (1391,67 – 2203,37)	0,003	1288,10 (1140,98 – 1566,76)	0,788	<0,001 ^a
WHO (1985) (peso e altura)	1693,13 (1390,32 – 2220,08)	0,008	1285,23 (1139,73 – 1563,51)	0,742	<0,001 ^a
Schofield (1985)	1649,15 (1393,50 – 2182,83)	0,002	1275,00 (1136,98 – 1534,67)	0,687	<0,001 ^a
Henry & Ress (1991)	1498,99 (1292,63 – 2010,42)	0,001	1211,65 (996,46 – 1557,90)	0,178	<0,001 ^a
Cunningham (1980)	1531,80 (1323,68 – 2022,18)	0,001	1172,27 (1035,46 – 1422,12)	0,147	<0,001*
Cunningham (1991)	1383,04 (1178,70 – 1864,50)	0,001	1030,04 (895,73 – 1275,35)	0,008	<0,001*
Mifflin-St.Jeor (1990)	1522,29 (1379,50 – 2092,91)	0,001	1173,81 (918,86 – 1458,21)	0,096	<0,001*

Nota: min-max: mínimo-máximo; #: Teste *t de Student* pareado para comparar as equações preditivas com o GER da calorimetria; €: Teste Wilcoxon para comparar as equações preditivas com o GER da calorimetria; *: Teste Mann-Whitney para comparar homens e mulheres em variáveis com distribuição não-normal; ^a: Teste *t de Student* para amostras independentes para comparar homens e mulheres em variáveis com distribuição normal.

Ainda nessas comparações, o valor do gasto energético total (GET), calculado a partir da multiplicação do GER pelo fator atividade física e acrescido de 10% referente ao efeito térmico dos alimentos foi comparado com os valores de GET preditos por equações comumente usadas, como a “fórmula de bolso” com 25, 30 e 35 kcal/kg/dia, e a equação EER proposta pelas DRI (Tabela 29).

Tabela 29: Gasto energético total e diferença entre o GET desse estudo e as equações preditivas no grupo NF1. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

	GET (kcal/dia)		Diferença (kcal)
	Média ± DP	Valor de P [#]	Média ± DP
GET do estudo	2108,47 ± 618,43	-	-
Equação EER	2385,57 ± 464,99	<0,001	-277,10 ± 335,78
Fórmula de Bolso 25 kcal/kg	1563,48 ± 424,82	<0,001	544,99 ± 344,69
Fórmula de Bolso 30 kcal/kg	1876,18 ± 509,78	0,001	232,29 ± 330,75
Fórmula de Bolso 35 kcal/kg	2188,88 ± 594,75	0,237	-80,41 ± 338,26

Nota: DP: desvio-padrão; kcal: quilocaloria; kg: quilograma; GET: gasto energético total; EER: *Estimated Energy Requirements*; #: Teste *t de Student* pareado para comparar equações preditivas com o GET do estudo.

A “fórmula de bolso” usando 35 kcal/kg/dia foi a única equação de gasto energético que mais se assemelhou ao GET calculado nesse estudo usando o GER da calorimetria indireta ($P=0,237$) e apresentou a menor diferença (80 kcal aproximadamente). A equação EER superestimou o GET, e as fórmulas de bolso

com 25 e 30 kcal/kg/dia subestimaram o gasto energético nos indivíduos com NF1. Na análise de adequação (Tabela 30), a fórmula com 35 kcal/kg/dia apresentou a maior acurácia (65,4%) e mediana de adequação mais próxima do GET do estudo.

Tabela 30: Adequação entre as equações preditivas e o GET calculado desse estudo no grupo NF1. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

	Adequação do GET			Adequação Mediana (min-max)
	Subestimado < 90%	Acurado 90 – 110%	Superestimado >110%	
Equação EER	0	46,2 (n=12)	53,8 (n=14)	110,40 (91,10 – 253,69)
Fórmula de Bolso 25 kcal/kg	92,4 (n=24)	3,8 (n=1)	3,8 (n=1)	74,16 (50,54 – 146,01)
Fórmula de Bolso 30 kcal/kg	57,7 (n=15)	34,6 (n=9)	7,7 (n=2)	89,00 (60,65 – 175,21)
Fórmula de Bolso 35 kcal/kg	7,7 (n=2)	65,4 (n=17)	26,9 (n=7)	103,83 (70,76 – 204,41)

Nota: GET: gasto energético total; EER: *Estimated Energy Requirements*; kcal: quilocaloria; kg: quilograma; min-max: mínimo-máximo.

A Tabela 31 apresenta a estratificação do GET por sexo. Entre os homens do grupo NF1, apenas a fórmula de bolso com 35 quilocalorias por quilograma de peso aproximou-se do GET calculado nesse estudo ($P=0,826$). Entre as mulheres, as fórmulas de bolso com 30 e 35 kcal/kg não foram estatisticamente diferentes do GET do estudo ($P=0,261$ e $P=0,080$, respectivamente).

Tabela 31: Gasto energético total calculado nesse estudo e as equações preditivas no grupo NF1, agrupados por sexo. Belo Horizonte, Brasil, 2018.

	HOMENS (n=14)		MULHERES (n=12)		Valor de P
	Mediana (min-max)	Valor de P [€]	Mediana (min-max)	Valor de P [#]	
GET do estudo	2347,49 (1880,16 – 4067,48)	-	1732,08 (871,49 – 2765,52)	-	<0,001*
Equação EER	2617,08 (2235,73 – 3800,79)	0,009	1959,41 (1758,62 – 2519,39)	0,023	<0,001 ^a
Fórmula de Bolso 25 kcal/kg	1691,24 (1164,38 – 2854,15)	0,001	1335,78 (896,53 – 2119,90)	0,001	0,008^a
Fórmula de Bolso 30 kcal/kg	2029,49 (1397,25 – 3424,98)	0,004	1602,93 (1075,83 – 2543,88)	0,261	0,008^a
Fórmula de Bolso 35 kcal/kg	2367,73 (1630,13 – 3995,81)	0,826	1870,09 (1255,14 – 2967,86)	0,080	0,008^a

Nota: min-max: mínimo-máximo; kcal: quilocaloria; kg: quilograma; GET: gasto energético total; EER: *Estimated Energy Requirements*; #: Teste *t de Student* pareado comparando as equações preditivas com o GET do estudo; €: Teste Wilcoxon comparando as equações preditivas com o GET do estudo; *: Teste Mann-Whitney na comparação entre os homens e mulheres em variáveis com distribuição não-normal; a: Teste *t de Student* para amostras independentes para comparação entre homens e mulheres em variáveis com distribuição normal.

Os gráficos de Bland e Altman plotados para verificar a concordância entre os valores de GER e GET das equações preditivas comparados aos valores obtidos a partir da calorimetria indireta encontram-se nos Apêndices H e I, respectivamente. Esses gráficos demonstram que a concordância das equações de GER comparadas com a calorimetria não é boa, e dentre as equações de GET, apenas a equação usando 35 kcal/kg/dia tem uma concordância melhor para o cálculo do GET.

6. DISCUSSÃO

Este trabalho mostrou resultados importantes que podem contribuir para a assistência clínica e nutricional aos indivíduos com NF1 e que serão discutidos na sequência. Entre os seus principais objetivos, um deles era investigar uma possível diferença no GER em indivíduos com a doença através da calorimetria indireta. Os voluntários com NF1 apresentaram GER mais alto comparado aos controles não acometidos pela doença, quando essa variável foi ajustada tanto por peso quanto pela massa magra ou massa magra apendicular. Além disso, observou-se também uma diferença na utilização dos substratos energéticos (menor QR no grupo NF1), na qual os indivíduos com NF1 oxidaram mais gordura e menos carboidratos quando comparados ao grupo controle. Diferenças observadas em características ósseas, força muscular e consumo alimentar também serão discutidas.

6.1. Diferenças no gasto energético de repouso (GER)

A hipótese inicial era que o GER fosse menor em indivíduos com NF1, uma vez que são indivíduos menores em tamanho (menor peso e estatura) e com menor massa muscular (STEVENSON *et al.*, 2005; SOUZA *et al.*, 2015; SOUZA *et al.*, 2016; MARTINS, 2017), características também demonstradas neste estudo.

O GER é influenciado por fatores como massa muscular, massa gorda, peso, idade, sexo, níveis de adipocinas como leptina e adiponectina, alterações metabólicas em processos patológicos, como hipo ou hipertireoidismo, entre outros (NIELSEN *et al.*, 2000; JOHNSTONE *et al.*, 2005; HALL *et al.*, 2012; PSOTA; CHEN, 2013). Este estudo demonstrou GER aumentado em indivíduos com NF1 após ajuste por peso ou massa magra ou massa magra apendicular. Esse aumento de GER assemelha-se ao estudo de Leoni e colaboradores, realizado com a Síndrome de Costello, também uma Rasopatia, no qual os autores observaram um aumento de GER em indivíduos acometidos pela doença (LEONI *et al.*, 2016). Na Síndrome de Costello, os autores relacionaram o GER aumentado, quando essa variável foi ajustada pelo peso e pela superfície corporal, com o déficit de crescimento observado nessa população (LEONI *et al.*, 2016).

As causas para esse aumento de GER na NF1 precisam ser melhor investigadas e discutidas. Dentre os fatores descritos anteriormente, não houve diferenças de peso, idade, sexo e massa gorda nesse estudo. Além disso, alterações tireoidianas fizeram parte dos critérios de exclusão dessa pesquisa e, portanto, não foram responsáveis pelo aumento do GER observado. A massa muscular também não explica esse achado, uma vez que a massa magra apendicular ajustada pelo IMC foi menor na NF1 e, portanto, poderia reduzir o GER, e não o aumentar, conforme observado. A massa magra apendicular avalia basicamente a massa muscular esquelética, diferente da massa magra (ou MLG) que envolve também os órgãos metabolicamente ativos e água corporal (CRUZ-JENTOFF *et al.*, 2010; STUDENSKI *et al.*, 2014). Vale reforçar que a água corporal avaliada pela BIA nesse estudo também não encontrou diferença entre os grupos.

Pensando nessa diferença de GER observada, algumas hipóteses que pudessem explicar esse achado foram levantadas. Uma dessas hipóteses seria uma diferença na termorregulação durante um estresse térmico, o que poderia elevar o GER. Sabe-se, por exemplo, que crianças possuem características termorregulatórias diferentes dos adultos, e uma maior razão entre superfície corporal e massa corporal, o que leva a um aumento mais rápido da temperatura do corpo quando existe estresse térmico pelo calor (ROWLAND, 2008; GOMES; CARNEIRO-JUNIOR; MARINS, 2013). Como os indivíduos com NF1 são menores em tamanho, a temperatura durante a avaliação da calorimetria indireta poderia talvez influenciar no resultado observado. Madeira e colaboradores demonstraram uma redução da sudorese e de respostas vasculares termorregulatórias em 25 pacientes com NF1, sugerindo uma disfunção autonômica nessa população, em um estudo também realizado no CRNF-MG (MADEIRA *et al.*, 2016).

No entanto, nesse estudo não houve diferença entre os grupos NF1 e controle para as variáveis superfície corporal, peso (massa corporal) e na razão entre elas, descartando-se então a interferência da termorregulação e superfície corporal no aumento de GER deste estudo. A temperatura da sala durante o exame de calorimetria indireta foi a mesma em todos os exames e dentro da faixa considerada termoneutra para humanos, o que não provocaria um estresse térmico. Além disso, a duração curta do exame (15 minutos), sem elevações ou reduções bruscas na

temperatura, pode não ser suficiente para promover vasoconstrição ou vasodilatação nesses indivíduos, o que interferiria no GER (CHARKOUDIAN, 2010).

As concentrações de adipocinas também podem estar relacionados com essa alteração no GER na NF1 e essa associação precisa ser melhor investigada. Embora a dosagem dessas substâncias não tenha sido realizada nesse estudo, Martins e colaboradores demonstraram, em estudo realizado no CRNF-MG, níveis plasmáticos de adiponectina maiores no grupo NF1 comparados ao grupo controle (23,7 µg/mL e 15,3 µg/mL, respectivamente; $P=0,001$), e níveis menores de leptina (5,7 ng/mL e 11,9 ng/mL, respectivamente; $P=0,042$) e de vifastina (118,2 ng/mL e 138,2 ng/mL, respectivamente; $P<0,001$). Não foram observadas alterações nos níveis de resistina entre os grupos (MARTINS *et al.*, 2018). Vale acrescentar que o estudo de Martins realizou a análise plasmática das adipocinas e não a expressão gênica dessas adipocinas.

Conforme apresentado no referencial teórico, não existe consenso para a interferência dos níveis de leptina no GER, portanto essa relação precisa ser melhor investigada (JOHNSTONE *et al.*, 2005; BRUSIK *et al.*, 2012). Quanto à adiponectina, os estudos também são controversos. Esta é a adipocina produzida pelo tecido adiposo mais abundante no organismo, com ação anti-inflamatória e antidiabética, atuando no controle energético através da regulação do metabolismo lipídico e glicídico em tecidos periféricos, como músculo e fígado, aumentando a captação de ácido graxo, e promovendo estímulo mitocondrial. Como a mitocôndria é essencial para a produção de energia, diferenças no gasto energético e no metabolismo basal podem estar relacionadas à função mitocondrial (MASOUMI *et al.*, 2018). Alguns estudos em outras doenças, que não a NF1, verificaram associação positivas entre os níveis de adiponectina e o gasto energético (QI *et al.*, 2004; BRUSIK *et al.*, 2012; MASOUMI *et al.*, 2018). Outros estudos, no entanto, não comprovaram esse achado (KUBOTA *et al.*, 2007; HOSKING *et al.*, 2008).

Ainda com relação ao estudo de Martins e colaboradores, foi mostrado que indivíduos com NF1 são mais sensíveis à insulina e apresentam menores níveis de glicemia de jejum. Dentre as prováveis hipóteses, a autora justifica a possibilidade de que os neurofibromas possam produzir mais *insulin-like growth factor 2* (IGF2), o

que aumentaria o consumo de glicose periférica, e contribuiria para uma hipoglicemia, o que precisa ser melhor investigado (MARTINS *et al.*, 2018). Extrapolando para a atual pesquisa, talvez esse metabolismo do tumor possa ser um dos responsáveis por esse aumento no GER.

A maior sensibilidade à insulina observada no estudo de Martins (2018) pode ter outras influências no GER, embora os mecanismos precisam ser melhor investigados, já que se observou um resultado contraditório nesta atual pesquisa. Em estudos com obesidade, síndrome metabólica e diabetes tipo 2, essas condições são associadas com uma inflamação crônica de baixo grau e uma redução da sensibilidade à insulina. Devido à inflamação, existe um custo energético aumentado, mesmo que mínimo, provavelmente devido a uma ativação de respostas imunológicas e alteração de atividade mitocondrial. Calton e colaboradores (2016), por exemplo, encontraram uma associação inversa entre GER e sensibilidade à insulina. Porém nesse atual estudo, o GER foi maior na NF1, e o estudo de Martins e colaboradores (2018) demonstrou maior sensibilidade à insulina nessa população. Desta forma, essa relação precisa ser melhor investigada.

Deve ser ressaltado também o fator de crescimento de fibroblastos (FGF21) na NF1. O FGF21 é um hormônio peptídico regulador do metabolismo que possui um papel no gasto energético, na oxidação de glicose e no metabolismo lipídico. Especificamente, FGF21 aumenta o GET, diminui a glicemia e aumenta a oxidação de ácidos graxos (STRACZKOWSKI *et al.*, 2013; XIE; LEUNG, 2017). Nesse estudo, foram observados aumento do GER e GET e maior oxidação de lipídios em indivíduos com NF1. Os fibroblastos têm um papel importante no microambiente do neurofibroma. Os componentes básicos da evolução do neurofibroma são as células de Schwann *Nf1^{-/-}* (*Nf1* deficiente), que atuam como os gatilhos tumorigênicos, os mastócitos *Nf1^{+/-}* (*Nf1* haploinsuficiente), que agem como indutores, e os fibroblastos, células de Schwann, células perineurais e endoteliais, todos *Nf1^{+/-}* (*Nf1* haploinsuficiente), que agem como os respondedores (VISCOCHIL, 2003; YANG *et al.*, 2008).

A secreção do FGF21 responde diretamente ao consumo de carboidratos, com glicose, frutose e sacarose aumentando os níveis plasmáticos desse hormônio em

ratos e humanos. Porém em diabéticos tipo 2, a liberação desse hormônio é atenuada (JEON *et al.*, 2016; PATHAK *et al.*, 2017; SAMMS *et al.*, 2017). Como os indivíduos com NF1 são mais sensíveis à insulina (MARTINS *et al.*, 2018), talvez esse hormônio possa ter uma contribuição no aumento do GER, o que precisa ser investigado na doença. Não foram encontrados estudos avaliando esse marcador na NF1. Pensando no consumo alimentar e a possibilidade de aumentar a liberação desse hormônio, não houve diferença no consumo de macronutrientes entre os grupos nesse estudo.

Como citado anteriormente uma possível relação entre inflamação e aumento do custo energético, avaliar a inflamação na NF1 pode ser mais um possível mecanismo para explicar essa diferença no GER observada. Essa relação entre inflamação e GER na NF1 ainda não foi descrita e precisa ser melhor investigada. Nesse estudo não foi realizada uma avaliação de marcadores de inflamação.

Recentemente, Liao e colaboradores (2018) avaliaram a contribuição da inflamação e do microambiente tumoral na formação do neurofibroma e sugerem que prevenir a inflamação, e possivelmente um dano neural, pode ser uma abordagem terapêutica no controle do crescimento dos neurofibromas. Lasater e colaboradores (2010) observaram respostas de lesão vascular exacerbada e inflamação crônica em modelos animais, e inflamação crônica em humanos com NF1, sugerindo que esses fatores poderiam levar a uma disfunção endotelial, embora Rodrigues e colaboradores (2013) tenham demonstrado que a prevalência de disfunção endotelial é semelhante entre indivíduos com NF1 e não-acometidos pela doença. Além disso, a inflamação pode estar associada com a resistência à insulina, já discutida anteriormente, embora ainda se discuta se a inflamação é causa ou consequência da resistência à insulina (VERBOVEN *et al.*, 2018). Na NF1, os indivíduos são mais sensíveis à insulina (MARTINS *et al.*, 2018), portanto, toda essa relação entre inflamação e sensibilidade à insulina com o GER precisa ser investigada.

Ainda buscando possíveis hipóteses que pudessem explicar o aumento do GER observado em indivíduos com NF1, outra possibilidade também se baseia no desenvolvimento dos neurofibromas. Existe a possibilidade de que o crescimento de

tumores benignos possa consumir mais energia, o que precisa ser melhor investigado, assim como acontece no câncer. Não foram encontrados estudos relacionando um maior consumo energético pelos neurofibromas na NF1 ou alterações de GER em virtude do crescimento e desenvolvimento dos neurofibromas.

No câncer, é bastante discutido se eles favoreceriam ou não um aumento do GER. Em 1991, Fredrix e colaboradores demonstraram que o tipo de tumor é um dos principais determinantes no aumento do gasto energético em indivíduos com câncer, com o GER também ajustado por peso e por massa magra, assim como este estudo (FREDRIX *et al.*, 1991). Em uma meta-análise, Nguyen e colaboradores demonstraram que indivíduos com câncer tem um aumento de 8 a 9% no GER quando comparados com indivíduos saudáveis, variando de acordo com o tipo de câncer existente (NGUYEN; BATTERHAM; EDWARDS, 2016). O impacto do crescimento de neurofibromas e outros tumores na NF1 sobre o GER dos indivíduos com a doença precisa ser investigado em novos estudos. Nessa atual pesquisa, o aumento do GER relacionado ao grupo controle foi de aproximadamente 20% quando essa variável foi ajustada pelo peso, 13% pela massa magra e 18% pela massa magra apendicular.

A hipótese mais provável para explicar esse aumento de GER na NF1 talvez esteja relacionada à ativação da RAS. Fatores de crescimento interagem com receptores na superfície celular, ativando fatores de troca de nucleotídeos de guanina, o que resulta na RAS ativada. Essa ativação envia sinais intracelulares para ativar a via do fosfatidil-inositol-3-quinase (PI3K), AKT e mTOR. Normalmente, a neurofibromina reduz os níveis de RAS ativada. Como na NF1 a neurofibromina está ausente ou reduzida, a RAS ativada aumenta a sinalização para todas essas vias, resultando em proliferação celular e inibição da apoptose (um dos mecanismos é ativação da via mTOR), que estão associados com a tumorigênese na doença e poderiam contribuir para esse aumento do gasto energético (GOTTFRIED; VISKOCHIL; COULDWELL, 2010). Esse mecanismo também foi proposto no estudo de Leoni e colaboradores com a Síndrome de Costello. Os autores descartaram a relação do GER com o consumo alimentar e relacionaram o aumento observado nessa síndrome a uma maior ativação da RAS (LEONI *et al.*, 2016).

Recentemente, Dard e colaboradores fizeram uma discussão sobre o papel da RAS no metabolismo energético em doenças humanas raras, dentre elas a NF1. Segundo os autores, a RAS pode interferir no controle energético, mas na NF1 ainda é difícil definir o impacto da doença no metabolismo energético e na função mitocondrial em função dos resultados conflitantes nos estudos com diferentes modelos (in vitro e in vivo) (DARD *et al.*, 2018).

Outra hipótese levantada pode estar associada ao volume cerebral. Sabe-se que os indivíduos com NF1 apresentam macrocrania (perímetro encefálico superior ao percentil 95) comparados a voluntários não acometidos pela doença (SZUDEK; BIRCH; FRIEDMAN, 2000; TROVO-MARQUI *et al.*, 2005; SOUZA *et al.*, 2009a; SOUZA, 2014). Além da macrocrania, também há relatos de presença de megaencefalia, como volume cerebral maior, com áreas de interesse, incluindo o corpo caloso, assimetrias cerebrais e diferenças na matriz cinzenta e branca, que podem contribuir para esse aumento do volume cerebral (PAYNE *et al.*, 2010). Esses achados podem estar associados aos comprometimentos cognitivos observados na NF1 (CUTTING *et al.*, 2002; GREENWOOD *et al.*, 2005; PAYNE *et al.*, 2010).

O cérebro utiliza aproximadamente 20% da energia consumida por um indivíduo (MAGISTRETTI; ALLAMAN, 2015). Este estudo não mediu a macrocrania (perímetro), mas pela avaliação de corpo total usando a DXA, tem-se o total da massa na região da cabeça. Não houve diferenças entre os grupos NF1 e controle na massa total da cabeça ($4,94 \pm 0,72$ e $5,03 \pm 0,63$ kg, respectivamente) ($P=0,593$). Não houve diferenças também entre os grupos ao avaliar a quantidade de massa gorda ($P=0,799$) e massa magra ($P=0,827$) na cabeça. A massa óssea nessa região foi menor na NF1 comparada ao grupo controle ($P=0,023$). Estratificando o sexo, as mulheres com NF1 apresentaram menor massa óssea na cabeça ($P=0,040$), mas não houve diferenças na massa total da cabeça ($P=0,372$), massa gorda ($P=0,497$) e massa magra ($P=0,516$). Entre os homens não houve diferença em nenhuma dessas variáveis.

Uma das hipóteses seria que esse aumento do volume cerebral pudesse explicar, talvez em parte, o aumento no GER observado em indivíduos com NF1, o que requer uma investigação específica, já que também existem estudos que demonstraram uma menor atividade cerebral e alteração no metabolismo de glicose no tálamo em adultos com NF1 (BUCHERT *et al.*, 2008; APOSTOLOVA *et al.*, 2015)

Na estratificação por sexo, observou-se que as mulheres com NF1 apresentaram aumento do GER e GET ajustados por peso, massa magra e massa magra apendicular comparadas ao grupo controle, o que não aconteceu entre os homens desse estudo. Uma das hipóteses para explicar o aumento do GER na NF1 foi o crescimento ou metabolismo dos neurofibromas nessa população, conforme já discutido. Sendo assim, a diferença entre homens e mulheres poderia estar associada aos hormônios sexuais.

Na NF1, sabe-se que os neurofibromas tendem a começar seu crescimento na puberdade, e o número e tamanho aumentam muito durante a gravidez, sugerindo uma influência hormonal (ROTH; PETTY; BARALD, 2008; ROZZA-DE-MENEZES *et al.*, 2017). De fato, neurofibromas normalmente expressam receptores de progesterona, de androgênios e de hormônio do crescimento (GH), e estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que os neurofibromas crescem na presença de hormônios sexuais (FISHBEIN *et al.*, 2007; GELLER *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2010; PENNANEN *et al.*, 2017). Rozza-de-Menezes e colaboradores demonstraram a expressão de receptor secretagogo de hormônio do crescimento (GHS), também conhecido como receptor de grelina, em neurofibromas de 62 indivíduos com NF1, sendo essa expressão mais comum entre as mulheres com a doença. Os autores propõem que a grelina pode contribuir para o crescimento dos neurofibromas ao promover angiogênese, o que requer investigação específica (ROZZA-DE-MENEZES *et al.*, 2017). Se isso realmente acontece mais comumente entre as mulheres com a doença, seria interessante verificar o quanto esse crescimento de neurofibromas poderia contribuir para o aumento do GER na NF1 observado entre as mulheres neste estudo. Não foi avaliado um perfil bioquímico hormonal nos voluntários dessa pesquisa.

O estágio do ciclo menstrual também não foi avaliado nas mulheres desse estudo e, hoje em dia, alguns autores discutem um desequilíbrio no balanço energético (ingestão e gasto energético) em cada fase do ciclo menstrual (DAVIDSEN; VISTISEN; ASTRUP, 2007; ISACCO; DUCHE; BOISSEAU, 2012; McNEIL; DOUCET, 2012; LEENERS *et al.*, 2017). Na NF1, essa diferença de fases do ciclo menstrual poderia ou não interferir no GER, o que também requer investigação.

Outros estudos também demonstraram que os hormônios sexuais podem contribuir para o aumento dos neurofibromas, mas sem diferenças entre os sexos nessa resposta (FISHBEIN *et al.*, 2007; LI *et al.*, 2010). Segundo Sbidian e colaboradores, homens com NF1 e mulheres que já tiveram filhos têm mais chances de apresentar mais neurofibromas subcutâneos e que esse resultado pode estar associado aos estrogênios e progesterona, o que explicaria esse aumento dos neurofibromas na gravidez. Porém também tem relação com os níveis de testosterona, já que o risco nos homens também foi maior. Os autores afirmam que o aumento da testosterona na puberdade nos homens e um aumento desse hormônio na gravidez podem também contribuir para o aumento dos neurofibromas (SBIDIAN *et al.*, 2016).

Assim, estudos futuros podem verificar se o aumento do GER sofre influência hormonal na NF1. Cabe ressaltar também que o cálculo amostral realizado para esse estudo considerou o número de indivíduos no grupo NF1 e controle, sem distinção de sexo. Talvez a estratificação por sexo realizada (14 homens e 12 mulheres em cada grupo) não represente o número mínimo de indivíduos necessários para alcançar as evidências científicas por sexo.

Assim, várias hipóteses puderam ser discutidas e estudos futuros podem investigar a contribuição de cada uma delas no aumento do GER observado entre os indivíduos com NF1.

6.2. Diferenças no gasto energético total (GET)

A diferença observada no GET ajustado por peso ou pela massa magra ocorre, provavelmente, devido ao aumento do GER. Esse aumento do GET parece não ser influenciado nos indivíduos com NF1 pelo consumo alimentar, uma vez que não

foram encontradas diferenças no consumo de energia nem de macronutrientes entre os grupos. Houve apenas uma diferença no consumo de calorias por quilograma de peso que foi maior, em valores absolutos, na NF1 (35,88 kcal/kg/dia) comparado ao controle (29,59 kcal/kg/dia), mas não atingiu a evidência estatística ($P=0,069$). Talvez a atual amostra não tenha sido suficiente para confirmar esta diferença específica.

Além disso, o GET também não foi influenciado pelo nível de atividade física, uma vez que os voluntários nesse estudo foram pareados por essa variável. O fator atividade física influencia diretamente o GET e corresponde entre 15 a 30% dessa variável (LEVINE, 2005; REDONDO, 2015).

Como GET é calculado a partir do GER, nível de atividade física e efeito térmico dos alimentos, provavelmente o aumento do GER, observado após ajuste por peso, massa magra e massa magra apendicular, seja o responsável pelo aumento do GET observado nesse estudo. As hipóteses para explicar o aumento do GER já foram discutidas anteriormente, inclusive quanto à resposta diferente entre homens e mulheres para essas variáveis.

6.3. Diferenças na utilização de substratos energéticos

As alterações observadas na utilização dos substratos energéticos também requerem atenção. Indivíduos com NF1 oxidaram mais lipídios e menos carboidratos quando comparados ao grupo controle. Essa maior oxidação de lipídios explica o quociente respiratório menor nesses indivíduos, uma vez que o QR fica entre 0,80 e 0,90 quando o substrato metabólico preferencial é a gordura. Quando o substrato preferencial é o carboidrato, esse valor fica acima de 0,90, aproximando-se de 1,00 (REDONDO, 2015; OSHIMA *et al.*, 2017).

Essa diferença no QR pode ter relação com o consumo alimentar. Embora não tenham sido observadas diferenças estatísticas, o consumo de lipídios por quilograma de peso entre os indivíduos com NF1 foi maior, em valores absolutos, comparado ao grupo controle, mas sem atingir a evidência estatística ($P=0,096$).

Também houve um maior consumo em valores absolutos para carboidratos e proteínas em gramas por quilograma de peso, sem diferenças estatísticas.

A utilização da gordura como substrato energético na NF1 precisa ser melhor investigada. A oxidação de lipídios no músculo tem recebido atenção de um grupo de pesquisa australiano. Esse grupo desenvolveu um modelo animal para avaliar aspectos musculares na NF1 e observaram um acúmulo de lipídio intramiocelular em ratos jovens, especulando-se que a NF1 possa ter um papel chave na regulação do metabolismo lipídico. Em modelo animal adulto, houve aumento de triglicerídeos. Além disso, observaram um aumento da expressão da ácido graxo sintase (FAS, do inglês *fatty acid synthase*), o que poderia explicar esse acúmulo de lipídios através da maior síntese de ácidos graxos. Também foi observada uma desregulação metabólica de enzimas mitocondriais, como succinato desidrogenase, beta-hidroxiacil-CoA desidrogenase e acil-CoA desidrogenase de cadeia média, e uma redução da carnitina-palmitoil-transferase-1 (CPT1) e de proteínas de transporte de membrana, como a CD36, que remove o ácido graxo do sangue e coloca no citosol, e da proteína de transporte de ácido graxo 4 (FATP4) (SULLIVAN *et al.*, 2014; SUMMERS *et al.*, 2015). Esses estudos estão em fase experimental com animais e ainda não foram realizados em humanos. Entretanto esses dados destacam a importância de se investigar as diferenças nesse metabolismo lipídico em indivíduos com NF1.

Uma possível disfunção mitocondrial na NF1 proposta por esses autores (SULLIVAN *et al.*, 2014; SUMMERS *et al.*, 2015; SUMMERS *et al.*, 2018) pode estar relacionada também com um VO_2 máximo ($VO_{2\ max}$) reduzido entre os indivíduos com NF1 comparado a indivíduos não acometidos pela doença ($P=0,02$), conforme demonstrado por Souza e colaboradores em estudo realizado no CRNF-MG (SOUZA *et al.*, 2013). Esse consumo máximo de oxigênio depende do tônus e da força muscular, e reflete a capacidade de um indivíduo ressintetizar ATP através de vias metabólicas aeróbicas no aumento do gasto energético durante o exercício, uma vez que a utilização de substratos energéticos está sendo discutida nesse momento. Como na NF1 essa capacidade aeróbica ($VO_{2\ max}$) e força muscular estão reduzidas, isso pode representar alterações na ressíntese de ATP, prejudicar a

produção de energia e impactar na qualidade de vida dos indivíduos com a doença (SOUZA, 2013).

Além disso, como discutido para o GER, é importante pensar na diferença de resposta entre homens e mulheres. Ao realizar a estratificação por sexo, não houve diferenças entre os homens em nenhuma variável da calorimetria indireta. Entre as mulheres, não houve diferença no QR ($P=0,102$) nem na oxidação de carboidratos ($P=0,184$), embora essas duas variáveis sejam menores em valores absolutos nas mulheres com NF1 comparadas às mulheres do grupo controle. Quanto à oxidação de gordura, as mulheres com NF1 oxidaram mais gordura que o grupo controle ($P=0,031$).

Como discutido anteriormente, os hormônios sexuais podem interferir no crescimento dos neurofibromas, e talvez possam impactar também na utilização de substratos energéticos na NF1, o que requer investigação. As alterações hormonais na NF1 já foram discutidas anteriormente, porém não foram encontrados estudos relacionando hormônios e diferenças na utilização de substratos energéticos na doença. Nas mulheres de uma maneira geral, as mudanças hormonais, como puberdade, menopausa e fases do ciclo menstrual podem influenciar a utilização de substratos energéticos no repouso ou durante o exercício físico. Estradiol e progesterona tem efeitos opositórios na utilização de gordura como substrato energético (ISACCO; DUCHE; BOISSEAU, 2012).

6.4. Diferenças na composição corporal e força muscular

Essas alterações do metabolismo de lipídios discutidas anteriormente são normalmente associadas por alguns autores com as alterações musculares na NF1 (fraqueza, massa muscular reduzida e perda de função) (SULLIVAN *et al.*, 2014; SUMMERS *et al.*, 2015; SUMMERS *et al.*, 2018). Nessa presente pesquisa, a força muscular máxima (F_{max}) e a força muscular por unidade de área (F_{area}) também foram menores no grupo NF1 quando comparadas ao grupo controle. Esse achado confirma a observação de fraqueza muscular nessa doença descrita em estudos anteriores realizados no CRNF-MG (SOUZA *et al.*, 2009b; SOUZA, 2013) e em

estudos internacionais (STEVENSON *et al.*, 2012; JOHNSON *et al.*, 2012; HOCKETT *et al.*, 2013; CORNETT *et al.*, 2015).

Summers e colaboradores observaram esse acúmulo de lipídio intramuscular em biópsias musculares de 6 crianças com NF1 e na sequência em modelo animal, sugerindo uma possível disfunção mitocondrial que pode comprometer a força muscular na NF1. Os autores testaram em modelo animal uma dieta enriquecida com AGCM, reduzida em AGCL e aumentada em carnitina na dose de 300mg/kg/dia. Após 8 semanas, no grupo que recebeu AGCM e carnitina houve um aumento de 45% na força muscular e redução de 71% no acúmulo de lipídio intramiocelular (SUMMERS *et al.*, 2018). Portanto, o metabolismo lipídico pode estar associado com a força muscular na NF1 e precisa ser melhor descrito nessa população.

Ainda pensando no músculo de indivíduos com NF1 em nosso estudo, a análise de composição corporal através da DXA não encontrou diferenças estatísticas na massa magra ($P=0,062$) e massa magra apendicular ($P=0,062$). Talvez a amostra desse estudo não seja suficiente para demonstrar essa diferença estatística especificamente. Mas ao realizar a análise da massa apendicular ajustada pelo IMC, proposta em estudos de sarcopenia por representar basicamente a massa muscular (STUDENSKI *et al.*, 2014), houve redução no grupo NF1 ($P=0,048$). Não foram encontrados estudos usando DXA para avaliação da massa magra em indivíduos adultos com NF1, mas outros estudos também demonstraram redução da massa magra utilizando outras metodologias como tomografia computadorizada, bioimpedância e dobras cutâneas (STEVENSON *et al.*, 2005; SOUZA *et al.*, 2016; MARTINS, 2017).

Essa massa magra menor associada à força muscular reduzida pode ser um indicativo de sarcopenia nesses indivíduos com NF1, o que merece ser destacado. Como este estudo não avaliou idosos, esse quadro pode ser classificado como uma sarcopenia precoce nessa doença. A definição de sarcopenia envolve não somente massa magra reduzida, mas também força e/ou função muscular reduzida (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010; STUDENSKI *et al.*, 2014). O indivíduo com sarcopenia leve apresenta a massa magra reduzida, e pelo menos redução de um dos outros dois

fatores (força ou função) e na sarcopenia grave os três fatores estão presentes. Os consensos de sarcopenia normalmente sugerem avaliar a massa magra usando a massa apendicular ajustada pela altura ao quadrado (índice de Baumgartner) ou pelo IMC, conforme realizado neste estudo, a força muscular pelo teste de preensão manual usando o dinamômetro e a função muscular pelo teste de caminhada ou testes de potência (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010; STUDENSKI *et al.*, 2014). No presente estudo, massa magra apendicular ajustada por IMC e força muscular estiveram reduzidas no grupo NF1. Embora a função muscular não tenha sido avaliada nesse estudo, em estudo anterior realizado no CRNF-MG, Souza e colaboradores demonstraram uma menor aptidão física na NF1 e uma menor distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (SOUZA, 2013).

Assim, baseado na classificação de sarcopenia, indivíduos com NF1 precisam receber atenção especial uma vez que possuem alterações de massa magra, força e função muscular. Intervenções multidisciplinares podem ser empregadas em indivíduos com a doença para tentar evitar esse quadro de sarcopenia precoce, já que essa condição aumenta o risco de inaptidão física, baixa qualidade de vida, e pode estar relacionada com sedentarismo, má alimentação, envelhecimento, resistência à insulina, alterações mitocondriais e endócrinas com possibilidade de aumento da morbimortalidade (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010; STUDENSKI *et al.*, 2014). A sobrevida das pessoas com NF1 é significativamente menor do que a população em geral. Estudos têm mostrado uma redução da expectativa de vida de oito a quinze anos na doença (ZÖLLER *et al.*, 1995; EVANS *et al.*, 2011; BATISTA *et al.*, 2015). No envelhecimento, a maior ativação da via mTOR pode estar associada a uma redução da sobrevida e uma aceleração do processo de envelhecimento e senescência celular (WEICHHART, 2018). Como na NF1 a RAS está mais ativada devido à ausência da neurofibromina, podendo sinalizar para uma maior ativação da mTOR (GOTTFRIED; VISKOCHIL; COULDWELL, 2010), isto pode estar associado também a essa redução da expectativa de vida na doença.

Além da ideia de sarcopenia precoce nessa população, o que requer mais investigação, existe a possibilidade que esses indivíduos com NF1 possam apresentar uma resistência anabólica, e com isso prejudicar ainda mais esses aspectos musculares. Em idosos, a progressão da sarcopenia pode ser estar

associada com uma diminuição da síntese proteica miofibrilar em resposta à ingestão de proteínas e aminoácidos, promovendo uma resistência anabólica. Essa resistência no idoso pode ser causada por uma redução do fluxo sanguíneo de nutrientes, prejuízo no transporte de aminoácidos, diminuição dos níveis de atividade física, obesidade e acúmulo de gordura, resistência à insulina e inflamação (DURHAM *et al.*, 2010; SMEUNINX *et al.*, 2017). Essa resistência anabólica precisa ser melhor investigada na NF1.

Como discutido anteriormente, a inflamação na NF1 pode estar associada ao crescimento dos neurofibromas (LIAO *et al.*, 2018). É importante também verificar se existe relação entre esse processo inflamatório com o catabolismo muscular e ósseo observado na doença. Alguns autores relacionam a inflamação crônica com perdas de massa muscular e sarcopenia (DALLE; ROSSMEISLOVA; KOPPO, 2017; WANG *et al.*, 2017).

Ainda na composição corporal avaliada pela DXA, não foram observadas diferenças quanto ao percentual de gordura, massa gorda ou índice de gordura corporal (gordura ajustada pela altura ao quadrado), contrariando estudos anteriores que demonstraram menor percentual de gordura e massa gorda utilizando outras metodologias como BIA (MARTINS, 2017) e dobras cutâneas (SOUZA, 2013). Também não foram encontradas diferenças em peso e IMC, certamente em função do pareamento escolhido para esse estudo. Não houve diferença na categorização do IMC, e a prevalência de baixo peso (11,5%) e excesso de peso (26,9%) na NF1 foi semelhante ao estudo de Souza e colaboradores (SOUZA *et al.*, 2016). O excesso de peso foi semelhante ao encontrado também por Martins em sua tese de doutorado (MARTINS, 2017).

Um fato interessante nesse estudo foi a estratificação por sexo. Para as principais variáveis dessa pesquisa, homens e mulheres com NF1 responderam de forma diferente. As mulheres com a doença apresentaram menor estatura, superfície corporal, massa magra, massa magra apendicular, massa magra apendicular ajustada por IMC, força muscular máxima e força muscular por área quando feita a comparação com as mulheres sem a doença. Além disso, como já discutido anteriormente, o GER e o GET ajustados por peso, massa magra e massa magra

apêndicular foram maiores entre as mulheres com NF1 comparadas às voluntárias do grupo controle.

Porém entre os homens esses resultados não se repetem. Os homens com NF1 apresentaram apenas menor DMO do corpo total, e algumas diferenças no consumo alimentar, como maior consumo de sódio, ácido graxo poli-insaturado, ômega 6, e menor consumo de ferro, quando comparados com os homens do grupo controle. Variáveis de composição corporal, força e gasto energético não foram diferentes entre os homens do estudo.

Essa provável diferença entre os sexos requer investigação na NF1. Não existe um padrão único quando observamos os estudos. Se pensarmos por exemplo no IMC em indivíduos com NF1, o estudo de Rodrigues e colaboradores demonstrou um IMC maior entre as mulheres com NF1 comparadas às mulheres do grupo controle, e não houve diferença entre os homens (RODRIGUES *et al.*, 2013). Por outro lado, Koga e colaboradores demonstraram em dois estudos IMC menor nos homens com NF1 comparados a controles saudáveis, e sem diferenças no IMC entre as mulheres (KOGA *et al.*, 2014; KOGA; YOSHIDA; IMAFUKU, 2016). Nesse presente estudo, não houve diferenças no IMC de homens e mulheres, pois essa variável fez parte do pareamento.

Souza e colaboradores demonstraram em seu estudo no CRNF-MG que as mulheres com NF1 apresentaram maior perímetro cefálico e densidade corporal, além de menor percentual de gordura quando comparadas às mulheres do grupo controle, e isso não aconteceu entre os homens. Esse mesmo estudo demonstrou menor superfície corporal entre os homens com NF1, sem diferenças entre as mulheres, além de demonstrar força muscular reduzida na amostra toda, mas sem diferenças estatísticas na estratificação por sexo (SOUZA, 2013). Já nesse atual estudo, não houve diferenças no percentual de gordura em ambos os sexos, e tanto a superfície corporal quanto a força muscular foram menores nas mulheres com NF1.

Esses exemplos demonstram que não existe uma padronização nessa diferença entre homens e mulheres na NF1 para a composição corporal e antropometria, o que requer mais investigação.

6.5. Diferenças nas características ósseas e consumo alimentar

Entre os compartimentos corporais, a massa óssea em quilogramas foi menor na NF1, assim como a densidade mineral óssea (DMO) do corpo inteiro e da coluna. Essa menor DMO em adultos com NF1 já foi demonstrada em outros estudos descritos no referencial teórico (ILLES *et al.*, 2001; KUORILEHTO *et al.*, 2005; LAMMERT *et al.*, 2005). Na categorização dos indivíduos quanto à DMO de corpo total, a prevalência de indivíduos com massa óssea abaixo do esperado para a idade na NF1 foi maior que no grupo controle (34,6% e 7,7%, $P=0,016$).

Neste estudo não houve diferença na DMO do fêmur total ou do colo do fêmur. A diferença estatística foi encontrada apenas nas análises da DMO na coluna e no corpo total. Esse resultado segue a tendência do metabolismo ósseo em indivíduos jovens. Nesses indivíduos, a medida da DMO da coluna lombar mostra a perda óssea mais rapidamente, uma vez que é uma região com mais osso trabecular (esponjoso). No fêmur, com predomínio de osso cortical, essa perda é mais lenta. Da mesma forma, intervenções mostram uma melhoria mais rápida na coluna do que no fêmur (CORREA, 2003; ZANETTE *et al.*, 2003).

Conforme descrito previamente, essas alterações ósseas na NF1 nesse estudo podem estar relacionadas com a ausência da neurofibromina e, por consequência, maior ativação da RAS, que controla a proliferação celular, diferenciação e apoptose no tecido ósseo. Em ratos com NF1, a atividade de osteoclastos foi maior devido a um aumento da ativação da RAS (YANG *et al.*, 2006; WU *et al.*, 2006; STEVENSON *et al.*, 2011b; POYRAZOGLU *et al.*, 2017).

Outra provável explicação para essa menor massa óssea e menor DMO em coluna e fêmur pode estar relacionada aos níveis de 25(OH)D₃. A vitamina D desempenha um papel importante na saúde óssea, uma vez que níveis reduzidos dessa vitamina diminuem a absorção intestinal de cálcio, elevam o paratormônio (PTH) e aumentam

a reabsorção óssea (BONJOUR *et al.*, 2013; WACKER; HOLICK, 2013). Níveis menores de vitamina D já foram previamente descritos na NF1 (LAMMERT *et al.*, 2006), porém Souza e colaboradores, em estudo realizado no CRNF-MG em indivíduos com NF1, demonstraram níveis dessa vitamina abaixo das recomendações ideais, porém sem diferenças estatísticas quando comparados ao grupo controle (SOUZA *et al.*, 2009b). Os níveis de vitamina D não foram investigados nesse presente estudo.

Essa possível sarcopenia precoce associada com alterações ósseas na NF1 precisa ser discutida e estudada, conceito conhecido como osteosarcopenia. Evidências sugerem que existe uma ligação constante entre sarcopenia e osteoporose, ou melhor, uma unidade entre músculo e tecido ósseo, que interagem entre si por diversos mecanismos em comum, como sensibilidade em reduzir a secreção de hormônios anabólicos, aumento da atividade de citocinas inflamatórias, ou ainda liberação de moléculas por esses dois tecidos com atividade anabólicas ou catabólicas, como, por exemplo, miocinas liberadas pelo músculo esquelético que podem afetar o tecido ósseo ou osteocinas secretadas por osteoblastos e osteoclastos que podem impactar células musculares (KAJI, 2016; HIRSCHFELD; KINSELLA; DUQUE, 2017). Uma dessas miocinas é a irisina, produzida no músculo esquelético a partir do exercício físico e responsável por aumentar características de tecido adiposo marrom no tecido adiposo branco, protegendo contra a resistência à insulina e aumentando a diferenciação de osteoblastos e reduzindo a formação de osteoclastos (KAJI, 2016). Essas ações no acúmulo de gordura, na sinalização da insulina e no tecido ósseo tornam essa miocina interessante para ser estudada na NF1.

É importante ressaltar que essas discussões de sarcopenia e osteoporose são esperadas em indivíduos com idade avançada. Este estudo foi feito com indivíduos com idade média de 34 anos aproximadamente, portanto jovens com NF1, o que destaca a importância de se avaliar criteriosamente essas questões em estudos futuros, uma vez que a doença pode antecipar nessa população essas características comuns em idosos.

Assim, intervenções multidisciplinares para o tratamento dessas condições devem buscar pontos e mecanismos em comum nesses dois tecidos (músculo e osso) e, segundo Reginster e colaboradores, não se pode subestimar a importância do exercício físico e de uma dieta equilibrada que forneça nutrientes como cálcio, proteína, vitamina D e outros micronutrientes (REGINSTER *et al.*, 2016).

A má nutrição e o consumo insuficiente de nutrientes relacionados ao metabolismo ósseo também fazem parte dos fatores de risco para o desenvolvimento de osteopenia e osteoporose, segundo estudo recente (COMPSTON *et al.*, 2017). Neste estudo, os indivíduos com NF1 apresentaram um consumo menor de cálcio e ferro, e um consumo aumentado de sódio. Outros nutrientes envolvidos na saúde óssea não apresentaram diferenças de consumo entre o grupo NF1 e o grupo controle, como magnésio, manganês, fosforo, potássio, vitamina D, zinco e algumas vitaminas do complexo B (B1, B2 e B3). Atualmente estima-se que mais de 20 nutrientes são necessários para a saúde dos ossos, e todos esses nutrientes citados participam desse processo (PRICE; LANGFORD; LIPORACE, 2012; ZOFKOVA; NEMCIKOVA; MATUCHA, 2013; HIGGS; DERBYSHIRE; STYLES, 2017).

A ingestão mediana de cálcio foi de aproximadamente 439 mg de cálcio, abaixo das recomendações para prevenção de osteopenia e osteoporose, que sugerem um consumo entre 700 e 1200 mg de cálcio, fornecido preferencialmente pela dieta, usando suplementos nutricionais se necessário. O cálcio é o principal mineral responsável pela mineralização de ossos e dentes, e o mineral em maior quantidade na matriz inorgânica do osso, além de ajudar na contração muscular e na prevenção de sarcopenia (COMPSTON *et al.*, 2017; VAN DRONKELAAR *et al.*, 2018).

O consumo de ferro também foi menor nos indivíduos com NF1, e esse mineral é usado como cofator para enzimas envolvidas na síntese da matriz óssea (ativação da lisil-hidroxilase) e na síntese da 25-hidroxi-colecalciferol hidroxilase, responsável pela ativação da vitamina D (ZOFKOVA; NEMCIKOVA; MATUCHA, 2013; HIGGS; DERBYSHIRE; STYLES, 2017). A anemia já foi descrita como um fator de risco para osteoporose (PAN *et al.*, 2017; NAKAVACHARA *et al.*, 2018).

Por outro lado, a ingestão de sódio foi maior em indivíduos com NF1 nesta pesquisa. A alta ingestão de sódio pode aumentar a excreção urinária de cálcio, reduzindo temporariamente o cálcio sérico, o que resulta em aumento de paratormônio e, por consequência, maior reabsorção óssea. A alta ingestão de sódio foi associada com menor massa óssea e aumento de marcadores de reabsorção óssea (PARK *et al.*, 2015; PARK; KWON; HA, 2016; KWON; HA; PARK, 2017). Mais estudos randomizados e controlados são necessários (VAN DRONKELAAR *et al.*, 2018).

Dessa maneira, em associação às características genéticas presentes na NF1, o consumo alimentar também pode ter participação na DMO reduzida de coluna e corpo total descrita nesse estudo, e a adequação do consumo de nutrientes pode contribuir para amenizar as alterações de DMO nessa população.

Ainda na análise do consumo alimentar, também se observou um maior consumo de ácidos graxos poli-insaturados no grupo NF1 ($P=0,013$), principalmente de ácido linoleico (ômega 6) ($P=0,008$). Isso ocorreu provavelmente em função do alto consumo de óleos vegetais, importantes fontes desses ácidos graxos, principalmente ômega-6, como o óleo de soja. Segundo o IBGE, o consumo de óleos vegetais é grande, principalmente na região sudeste do Brasil (IBGE, 2011b). O estudo de Souza e colaboradores realizados anteriormente no CRNF-MG também apresentou maior consumo dessas duas variáveis (ácido graxo poli-insaturado e ômega 6) quando comparados com a população brasileira em geral (SOUZA *et al.*, 2015).

6.6. Diferenças na comparação de métodos de avaliação do percentual de gordura

Na análise de comparação de métodos de avaliação do percentual de gordura (DXA comparada com BIA ou dobras cutâneas), todas as cinco equações preditivas usando dobras cutâneas subestimaram o percentual de gordura. Na estratificação por sexo, esse resultado também se mantém, independente do gênero. Dentre essas equações, a equação de Durnin e Womersley (1974) é a fórmula que apresenta menor diferença comparada à DXA, além de melhor acurácia e melhor adequação, tanto em homens quanto em mulheres, embora esteja longe dos valores

determinados pelo método considerado padrão-ouro. Essa comparação de métodos é comum na literatura e já foi realizada por outros estudos, mas não na NF1 (KING *et al.*, 2005; CHAMBERS *et al.*, 2014; CUI *et al.*, 2014).

Já dentre as quatro equações que utilizam a BIA, todas subestimaram o percentual de gordura nas mulheres com NF1, sendo a equação de Kyle e colaboradores aquela que apresenta menor diferença comparada à DXA. Entre os homens com NF1, as melhores equações de BIA para avaliar o percentual de gordura corporal na NF1 foram Kyle e colaboradores, e também a equação de Lohman (LOHMAN, 1992; KYLE *et al.*, 2001). Essa comparação entre DXA e BIA também já foi realizada em outros estudos, mas não na NF1 (KING *et al.*, 2005; SHAFER *et al.*, 2009; OEFFINGER *et al.*, 2014; STEVENS *et al.*, 2017).

O uso dessas equações preditivas de percentual de gordura, tanto avaliado por dobras cutâneas quanto por BIA, precisa ser feito com cautela na NF1, uma vez que a maioria dessas equações subestimam o percentual de gordura na doença. Além disso, essas equações foram desenvolvidas em populações diferentes da NF1 e, portanto, é interessante avaliar qual equação é mais acurada ao resultado da DXA (STEVENS *et al.*, 2016). Estudos de validação ou mesmo proposição de novas equações específicas para a NF1 podem ser realizados no futuro.

Nesta atual pesquisa, todas as equações preditivas falharam quando comparadas ao método considerado padrão-ouro para composição corporal (DXA), porém as equações de BIA apresentaram menores diferenças e assemelharam-se mais com os resultados da DXA.

6.7. Diferenças na comparação de métodos de avaliação do GER e GET

Na comparação do GER avaliado por calorimetria indireta com oito equações preditivas dessa variável, observou-se que todas as equações subestimaram a real necessidade energética do indivíduo. As duas equações propostas pela OMS foram as equações com menor diferença para GER avaliado, melhor acurácia e adequação (WHO, 1985, tanto a equação incluindo só peso, como também a equação com peso e estatura). Essa comparação entre GER da calorimetria indireta

e das equações preditivas já foi avaliado em outros estudos, mas não na NF1 (ACAR-TEK *et al.*, 2017; STEVENS *et al.*, 2017), e precisa ser melhor investigada para facilitar a assistência ao indivíduo com a doença.

O uso dessas equações na NF1 deve ser feito com cautela. As duas equações de Cunningham (1980 e 1991) apresentaram a menor acurácia, e usaram apenas a massa livre de gordura para o cálculo. Como na NF1 a massa magra é menor, conforme demonstrado neste estudo, o uso dessas duas equações não é o mais adequado para indivíduos com a doença. Assim, como citado anteriormente, é importante avaliar qual equação mais se aproxima da população a ser estudada, desenvolver estudos de validação, ou então propor equações preditivas de GER específicas na NF1.

E para finalizar as comparações, o GET calculado no estudo a partir dos valores de GER da calorimetria indireta multiplicados pelo fator atividade física e pelo efeito térmico dos alimentos, foi comparado a algumas equações preditivas de gasto energético total diário comumente usadas na prática clínica. Nesta pesquisa, a “fórmula de bolso” de 35 kcal/kg/dia foi a única equação preditiva que se aproximou do gasto energético total em indivíduos com NF1 (melhor acurácia, adequação, menor diferença em kcal/dia e melhor concordância entre os métodos). As outras equações testadas neste estudo superestimam ou subestimam a necessidade energética diária de voluntários com a NF1, e também precisam ser usadas com cautela na doença. Vale reforçar que, embora essas equações de bolso sejam utilizadas na prática clínica, elas são mais recomendadas para pacientes críticos, em ambiente hospitalar conforme manual do ESPEN (KREYMANN *et al.*, 2006). Na NF1, o mais interessante seria desenvolver equações específicas para essa população ou validar equações existentes.

A equação EER, proposta nas DRI, superestimou o GET em indivíduos com NF1 nessa atual pesquisa. Isso confirma a hipótese levantada anteriormente (SOUZA *et al.*, 2015), na qual observou-se que 71,7% dos voluntários com a doença não atingiam suas necessidades energéticas diárias recomendadas. Como essa equação superestimou o GET na NF1, por isso tantos indivíduos não atingiram suas necessidades energéticas no estudo anterior.

6.8. Importância e limitações do estudo

Conhecer o estado nutricional, o consumo de nutrientes e o padrão alimentar de uma população favorece o desenvolvimento de medidas e intervenções que busquem corrigir possíveis carências nutricionais. Hoje sabe-se que a alimentação saudável e o estado nutricional exercem influência na qualidade de vida dos indivíduos (MAIJO *et al.*, 2013; OLSZANECKA-GLINIANOWICZ *et al.*, 2014). Alguns estudos demonstraram que a gravidade clínica, a visibilidade e as representações sociais da NF1 têm correlação com a qualidade de vida informada pelos indivíduos com NF1 e seus familiares (WOLKENSTEIN *et al.*, 2001; PAGE *et al.*, 2006; CERELO; GIANORDOLI-NASCIMENTO; REZENDE, 2013).

Essa pesquisa tem uma relevância e aplicabilidade clínica importante, uma vez que dentre os seus principais objetivos está a comparação de métodos mais simples com aqueles considerados padrão-ouro. Dentre os métodos mais simples, conhecer aquele que melhor se adequa aos voluntários com NF1 pode facilitar o atendimento e assistência aos indivíduos com a doença em ambulatórios, clínicas e consultórios.

Além disso, o caráter assistencial dessa pesquisa também ganha destaque se levar em consideração que, para um profissional de saúde como o nutricionista, conhecer características relacionadas ao metabolismo basal ou de repouso, ou então o consumo de nutrientes nessa população, pode facilitar o atendimento e elaboração de estratégias nutricionais mais específicas para a assistência ao indivíduo com NF1.

A NF1 é uma doença relativamente rara, imprevisível em sua evolução e sem cura, na qual o indivíduo e seus familiares sofrem com a incerteza do futuro. Mas existem tratamentos. Nesse aspecto, tanto a nutrição quanto um bom tratamento multidisciplinar podem buscar formas de amenizar algumas características clínicas da doença e contribuir para uma melhor qualidade de vida ao indivíduo com NF1. Muito ainda precisa ser estudado na doença de uma maneira geral, em especial os aspectos nutricionais.

Este estudo apresenta como limitação a utilização dos métodos de inquéritos alimentares (R24h e RA). Avaliar o consumo alimentar de forma confiável é difícil, em função de possíveis erros associados aos instrumentos de inquérito alimentar utilizados e também pela variação intrapessoal de consumo no dia-a-dia. Viés de memória ou ainda omissões ou modificações da alimentação habitual (viés de relato) podem representar limitações desse estudo. Para minimizar esses possíveis erros, optou-se por utilizar dois instrumentos diferentes, o R24h e o RA. Por mais que o R24h dependa da memória do entrevistado, a entrevista é conduzida pelo pesquisador, que quando bem treinado, consegue conduzir as perguntas e lembrar detalhes, sem induzir respostas. Já o RA não depende da memória, uma vez que o participante anota as refeições logo após o consumo. Ao receber os registros alimentares dos voluntários do estudo, o pesquisador realizou a leitura e melhorou o detalhamento de possíveis fatores de confusão para minimizar esses possíveis erros.

O cálculo amostral foi realizado para a comparação de grupos (NF1 e controle) e, nesse caso, não é uma limitação do estudo. Porém não foi realizado um cálculo amostral para a estratificação por sexo, e isso pode ser uma limitação do estudo para analisar homens e mulheres comparados a seus controles separadamente.

Embora essa pesquisa apresente essas limitações, trata-se de um estudo inédito ao descrever o GER e o GET em indivíduos com NF1 utilizando métodos padrão-ouro, bem como suas associações com composição corporal avaliada por DXA, força muscular e consumo alimentar, permitindo aprofundar o conhecimento sobre o perfil nutricional e metabólico dos voluntários com NF1 atendidos no CRNF-MG.

7. CONCLUSÕES

Os resultados desta pesquisa permitem concluir que:

1. Os indivíduos com NF1 apresentaram GER maior que o grupo controle quando essa variável foi ajustada por peso, massa magra e massa magra apendicular.
2. Os indivíduos com NF1 apresentaram GET maior que o grupo controle quando essa variável foi ajustada por massa magra e massa magra apendicular.
3. O GET maior ajustado por massa magra e massa magra apendicular parece não ser influenciado pelo consumo alimentar e nível de atividade física, e sim pelo GER.
4. Indivíduos com NF1 oxidaram mais lipídio e menos carboidrato que o grupo controle devido a um menor quociente respiratório.
5. Os voluntários com NF1 nessa pesquisa apresentam menor massa magra apendicular (IMMA) ajustada por IMC e menor força muscular máxima (F_{max}) e por unidade de área (F_{area}), o que pode indicar uma sarcopenia precoce nessa população.
6. A DMO do corpo total e da coluna foram menores nos indivíduos adultos com NF1. O consumo alimentar também pode contribuir para esse resultado, uma vez que o consumo de nutrientes como cálcio e ferro foram menores no grupo NF1 e o consumo de sódio foi maior.
7. Homens e mulheres respondem de forma diferente para as variáveis desse estudo. Mulheres com NF1 apresentaram menor superfície corporal, massa magra, massa magra apendicular, IMMA ajustada por IMC, F_{max} e F_{area} reduzidas, quando comparadas ao grupo controle. Além disso, o GER ajustado por peso, massa magra e massa magra apendicular foi maior nas

mulheres com NF1. Para os homens, não houve diferenças entre os grupos para essas variáveis.

8. Todas as oito equações preditivas de GER avaliadas subestimaram a real necessidade energética avaliada pela calorimetria indireta. As equações propostas pela OMS foram as que mais se aproximaram do método padrão-ouro.
9. As equações preditivas de percentual de gordura a partir da BIA apresentam melhor acurácia e adequação e menor diferença quando comparadas às equações usando dobras cutâneas com relação aos valores fornecidos pela DXA, embora ainda com baixa acurácia e concordância.

Em resumo, estes resultados permitem concluir que os indivíduos com NF1 apresentam alterações no metabolismo energético. Os mecanismos dessas alterações no GER e na utilização de substratos energéticos, como lipídios e carboidratos, precisam ser investigados em estudos futuros, assim como as diferenças entre homens e mulheres nessas manifestações. Alterações na massa magra e na massa óssea confirmam características previamente relatadas na doença, mas ainda não avaliadas com métodos considerados padrão-ouro em indivíduos brasileiros com a doença. Esse estudo reforça a importância de se investigar cada vez mais as características nutricionais na NF1. Intervenções nutricionais nessa população podem ser necessárias para garantir uma melhor qualidade de vida a estes indivíduos.

REFERENCIAS

- Abramowicz A, Gos M. Neurofibromin in neurofibromatosis type 1 - mutations in NF1 gene as a cause of disease. *Developmental Period Medicine* 2014; 18(3): 297-306.
- Acar-Tek N, Agagunduz D, Celik B, Bozbulut R. Estimation of Resting Energy Expenditure: Validation of Previous and New Predictive Equations in Obese Children and Adolescents. *J Am Coll Nutr* 2017; 36(6): 470-480.
- Akenside M. Observations on cancers. *Med Trans Coll Phys Lond* 1768; 1:64.
- Alencar MA, Dias JM, Figueiredo LC, Dias RC. Handgrip strength in elderly with dementia: study of reliability. *Rev. Bras. Fisioter* 2012; 16(6): 510-514.
- Anjos LA, Souza DR, Rossato SL. Desafios na medição quantitativa da ingestão alimentar em estudos populacionais. *Rev Nutr* 2009; 22(1): 151-161.
- Antônio JR, Goloni-Bertollo EM, Tridico LA. Neurofibromatosis: chronological history and current issues. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2013; 88(3): 329-343.
- Apostolova I, Derlin T, Salamon J, Amthauer H, Granstrom S et al. Cerebral glucose metabolism in adults with neurofibromatosis type 1. *Brain Res* 2015; 1625: 97-101.
- Baim S, Wilson CR, Lewiecki EM, Luckey MM, Downs Jr RW, Lentle BC. Precision assessment and radiation safety for dual-energy X-ray absorptiometry: position paper of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 2005; 8(4): 371-378.
- 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.
- Batista PB, Lemos SM, Rodrigues LO, Rezende NA. Auditory temporal processing deficits and language disorders in patients with neurofibromatosis type 1. *J Commun Disord* 2014; 48: 18-26.
- Batista PB, Bertollo EMG, Costa DS, Eliam L, Cunha KSG et al. Neurofibromatosis: part 2 – clinical management. *Arq Neuropsiquiatr* 2015; 73(6): 531-543.
- Bazzocchi A, Ponti F, Albisinni U, Battista G, Guglielmi G. DXA: technical aspects and application. *European Journal of Radiology* 2016; 85(8): 1481-1492.

Belik W. Perspectivas para segurança alimentar e nutricional no Brasil. *Saúde e Sociedade* 2003; 12(1): 12-20.

Bell EF, Johnson KJ, Dove EL. Effect of body position on energy expenditure of preterm infants as determined by simultaneous direct and indirect calorimetry. *Am J Perinatol* 2017; 34(5): 493-498.

Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro-oncology* 2016; 15(5): 624-638.

Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet* 1986; 1(8476): 307e10.

Bodilsen AC, Juul-Larsen HG, Petersen J, Beyer N, Andersen O, Bandholm T. Feasibility and inter-rater reliability of physical performance measures in acutely admitted older medical patients. *PLoS One* 2015; 10(2): e0118248.

Bohannon RW. Muscle strength: clinical and prognostic value of handgrip dynamometry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18(5): 465-470.

Bohannon RW, Peolsson A, Massy-Westropp N, Desrosiers J, Bear-Lehman J. Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis. *Physiotherapy* 2006; 92(1): 11-15.

Bone J, Burke LM. DXA estimates of body composition and carbohydrate loading. *Ann Nutr Metab* 2016; 68(3): 228-229.

Bonjour JP. The dietary protein, IGF-1, skeletal health axis. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016; 28(1): 39-53.

Bonjour JP, Kraenzlin M, Levasseur R, Warren M, Whiting S. Dairy in Adulthood: From Foods to Nutrient Interactions on Bone and Skeletal Muscle Health. *J Am Coll Nutr* 2013; 32(4): 251-263.

Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009; 28(4): 445-454.

Bray GA. *Contemporary Diagnosis and Management of Obesity and the Metabolic Syndrome*. 3^a ed. Handbooks in Health Care Company: Newtown, PA, 2003.

Brusik M, Ukropec J, Joppa P, Ukropcova B, Skyba P et al. Circulatory and adipose tissue leptin and adiponectin in relationship to resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Res* 2012; 61(5): 469-480.

Buchert R, von Borczyskowski D, Wilke F, Gronowsky M, Friedrich RE et al. Reduced thalamic 18F-fluorodeoxyglucose retention in adults with neurofibromatosis type 1. *Nucl Med Commun* 2008; 29(1): 17-26.

Buzzard JM. Rationale for an international conference series on dietary assessments methods. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1994; 59(Suppl 1): 143S-145S.

Calton EK, Pathak K, Soares MJ, Alfonso H, Keane KN et al. Vitamin D status and insulin sensitivity are novel predictors of resting metabolic rate: a cross-sectional analysis in Australian adults. *Eur J Nutr* 2016; 55(6): 2075-2080.

Castro AV, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2014; 58(6): 600-609.

Cavalcante AAM; Priore SE; Franceschini SCC. Estudos de consumo alimentar: aspectos metodológicos gerais e o seu emprego na avaliação de crianças e adolescentes. *Rev Bras Saude Matern Infant* 2004; 4(3): 229- 240.

Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A et al. Diagnostic criteria for malnutrition – an ESPEN consensus statement. *Clin Nutr* 2015; 34: 335–340.

Cerelo AC, Gianordoli-Nascimento IF, Rezende NA. Neurofibromatose tipo 1: representações da doença para paciente e familiares. *Ciência e Saúde Coletiva* 2013; 13: 18-26.

Chambers AJ, Parise E, McCrory JL, Cham R. A comparison of prediction equations for the estimation of body fat percentage in non-obese and obese older Caucasian adults in the United States. *J Nutr Health Aging* 2014; 18(6): 586-590.

Charkoudian N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *J Appl Physiol* 2010; 109(4): 1221-1228.

Cohen R, Halevy A, Aharon S, Shuper A. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Neurofibromatosis Type 1: Evaluation with a Continuous Performance Test. *J Clin Neurol* 2018; 14(2): 153-157.

Compher C, Frankenfield D, Keim N, Roth-Yousey L; Evidence Analysis Working Group. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2006; 106(6): 881-903.

Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2017; 12:43.

Cook Z, Kirk S, Lawrenson S, Sandford S. Use of BMI in the assessment of undernutrition in older subjects: reflecting on practice. *Proceedings of the Nutrition Society* 2005; 64(3): 313-317.

Cooper R, Kuh D, Hardy R. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c4467.

Cornett KMD, North KN, Rose KJ, Burns J. Muscle weakness in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57(8): 733-736.

Correa PHS. Medida da densidade mineral óssea em dois sítios. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47(1): 3-4.

COSMED. *RMR equipment: instructions manual*. Rome, Italy: COSMED, 2014.

Cota BCL, Fonseca JGM, Rodrigues LOC, Rezende NA, Batista PB et al. Amusia and its electrophysiological correlates in neurofibromatosis type 1. *Arq Neuropsiquiatr* 2018; 76(5): 287-295.

Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2003; 35(8): 1381–1395.

Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing* 2010; 39(4): 412-423.

Cui Z, Truesdale KP, Cai J, Stevens J. Evaluation of anthropometric equations to assess body fat in adults: NHANES 1999-2004. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 46(6): 1147-1158.

Cunningham JJ. A reanalysis of the factors influencing basal metabolic rate in normal adults. *Am J Clin Nutr* 1980; 33(11): 2372-2374.

Cunningham JJ. Body composition as a determinant of energy expenditure: a synthetic review and a proposed general prediction equation. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(6): 963-969.

Cutting LE, Cooper KL, Koth CW, Mostofsky SH, Kates WR et al. Megalencephaly in NF1: predominantly white matter contribution and mitigation by ADHD. *Neurology* 2002; 59(9): 1388-1394.

Dalle S, Rossmeislova L, Koppo K. The role of inflammation in age-related sarcopenia. *Front Physiol* 2017; 8: 1045.

Dard L, Bellance N, Lacombe D, Rossignol R. RAS signaling in energy metabolism and rare human diseases. *Biochim Biophys Acta*; Mai 8, 2018 (epub ahead of print).

Darrigo-Junior LG, Bonalumi-Filho A, D'Alessandro DSM, Geller M. Neurofibromatose tipo 1 na infância: revisão dos aspectos clínicos. *Rev Paul Pediatr* 2008; 26(2): 176-82.

Davidson L, Vistisen B, Astrup A. Impact of the menstrual cycle on determinants of energy balance: a putative role in weight loss attempts. *Int J Obes* 2007; 31(12): 1777-1785.

Dias JA, Ovando AC, Kulkamp W, Borges Júnior NG. Força de preensão palmar: métodos de avaliação e fatores que influenciam a medida. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2010, 12(3): 209-216.

Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Kuh R, Cooper C, Sayer AA. Global variation in grip strength: a systematic review and meta-analysis of normative data. *Age and Ageing* 2016; 45: 209–216.

Domon-Archambault V, Gagnon L, Benoit A, Perreault S. Psychosocial Features of Neurofibromatosis Type 1 in Children and Adolescents. *J Child Neurol* 2018; 33(3): 225-232.

DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863-871.

Dulai S, Briody J, Schindeler A, North KN, Cowell CT, Little DG. Decreased bone mineral density in neurofibromatosis type 1: results from a pediatric cohort. *J Pediatr Orthop* 2007; 27(4): 472-475.

Durham WJ, Casperson SL, Dillon EL, Keske MA, Paddon-Jones D et al. Age-related anabolic resistance after endurance-type exercise in healthy humans. *Faseb J* 2010; 24(10): 4117-4127.

Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32: 77-97.

Economos CD, Sacheck JM, Kwan Ho Chui K, Irizarry L, Guillemont J et al. School-based behavioral assessment tools are reliable and valid for measurement of fruit and vegetable intake, physical activity, and television viewing in young children. *J Am Diet Assoc* 2008; 108(4): 695-701.

Eickemberg M, Oliveira CC, Roriz AK, Fontes GA, Mello AL, Sampaio LR. Bioimpedância elétrica e gordura visceral: uma comparação com a tomografia computadorizada em adultos e idosos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2013; 57(1): 27-32.

Ejerskov C, Krogh K, Ostergaard JR, Fassov JL, Haagerup A. Constipation in adults with neurofibromatosis type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 139.

Evans DG, O'Hara C, Wilding A, Ingham SL, Howard E et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *European Journal of Human Genetics* 2011; 19(11): 1187-1191.

Fernandes AA, Marins JCB. Teste de força de preensão manual: análise metodológica e dados normativos em atletas. *Fisioter Mov* 2011; 24(3): 567-578.

Ferner RE, Huson SN, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG et al. Guideline for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007, 44: 81-8.

Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. *Inquéritos alimentares: métodos e bases científicos*. Barueri: Manole, 2005. 334 p.

Fishbein L, Zhang X, Fisher LB, Li H, Campbell-Thompson M et al. In vitro studies of steroid hormones in neurofibromatosis 1 tumors and Schwann cells. *Mol Carcinog* 2007; 46(7): 512-523.

Flack KD, Siders WA, Johnson LA, Roemmich JN. Cross-validation of resting metabolic rate prediction equations. *J Acad Nutr Diet* 2016; 116(9): 1413-1422.

Fosbol MO, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clinical physiology and functional imaging* 2015; 35(2): 81-97.

Fredrix EW, Soeters PB, Wouters EF, Deerenberg IM, Von Meyenfeldt MF, Saris WH. Effect of different tumor types on resting energy expenditure. *Cancer Res* 1991; 51(22): 6138-6141.

Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 1999; 89: 1-6.

Fritz NE, McCarthy CJ, Adamo DE. Handgrip strength as a means of monitoring progression of cognitive decline – a scoping review. *Ageing Res Rev* 2017; 35: 112-123.

Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc* 2004; 104(8): 1258-1264.

Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol* 2007; 36(1): 228-235.

Geller M, Bonalumi A. *Neurofibromatose: clínica, genética e terapêutica*. 1ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan S.A; 2004.

Geller M, Mezitis SGE, Nunes FP, Ribeiro MG, Araujo APQC et al. Progesterone and Estrogen Receptors in Neurofibromas of Patients with NF1. *Clin Med Pathol* 2008; 1: 93-97.

Goins RT, Pignataro RM, Dong L, Rogers JC. Handgrip strength among older American Indians: the Native Elder Care Study. *Age and Ageing* 2011; 40(4): 523-527.

Gomes LHLS, Carneiro-Júnior MA, Marins JCB. Respostas termorregulatórias de crianças no exercício em ambiente de calor. *Rev Paul Pediatr* 2013; 31(1): 104-110.

Gottfried ON, Viskochil DH, Couldwell WT. Neurofibromatosis type 1 and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurosurg Focus* 2010; 28(1): E8.

Gottfried ON, Viskochil DH, Fults DW, Couldwell WT. Molecular, genetic, and cellular pathogenesis of neurofibromas and surgical implications. *Neurosurgery* 2006; 58(1):1-16.

Greenwood RS, Tupler LA, Whitt JK, Buu A, Dombek CB et al. Brain morphometry, T2-weighted hyperintensities, and IQ in children with neurofibromatosis type 1. *Arch Neurol* 2005; 62(12): 1904-1908.

Guedes DP. Estudo da gordura corporal através da mensuração dos valores de densidade corporal e da espessura das dobras cutâneas em universitários. *Kinesis* 1985; 1(2): 183-212.

Guedes DP. Procedimentos clínicos utilizados para análise da composição corporal. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano* 2013; 15(1): 113-129.

Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17004.

Gutmann DH, Geist RT, Rose K, Wright DE. Expression of two new protein isoforms of the neurofibromatosis type 1 gene product, neurofibromin, in muscle tissues. *Dev Dyn* 1995; 202(3): 302-311.

Gutmann DH, Wood DL, Collins FS. Identification of the neurofibromatosis type 1 gene product. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9658-62.

Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. 12^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ed, 2011. 1264 p.

Haidar SG, Kumar D, Bassi RS, Deshmukh SC. Average versus maximum grip strength: which is more consistent? *J Hand Surg Br* 2004; 29(1): 82-84.

Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW, Klein S, Schoeller DA, Speakman JR. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(4): 989-994.

Hammond KA. Avaliação Dietética e Clínica. In: MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S. (Ed.) *Alimentos, nutrição e dietoterapia*. São Paulo: Roca, 2002. p. 341-66.

Haugen HA, Chan LN, Li F. Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. *Nutr Clin Pract* 2007; 22(4): 377-388.

Harris D, Haboudi NADIM. Malnutrition screening in the elderly population. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2005; 98(9): 411-414.

Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1918; 4(12): 370-373.

Heitmann BL. Prediction of body water and fat in adult Danes from measurement of electrical impedance. A validation study. *Int J Obesity* 1990; 14(9): 789-802.

Henry CJK, Rees DG. New predictive equations for the estimation of basal metabolic rate in tropical peoples. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45(4): 177-185.

Heymsfield SB, Lohman TG, Wang Z, Going SB. *Human body composition*. 2^a ed. Human Kinetics; 2005 522p.

Heyward VH, Stolarczyk LM. *Avaliação da composição corporal aplicada*. São Paulo: Editora Manole; 2000 243p.

Higgs J, Derbyshire E, Styles K. Nutrition and osteoporosis prevention for the orthopaedic surgeon: a wholefoods approach. *EFORT Open Rev* 2017; 2(6): 300-308.

Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int* 2017; 28(10): 2781-2790.

Hockett CW, Eelloo J, Huson SM, Roberts SA, Berry JL et al. Vitamin D status and muscle function in children with neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2013; 13(1): 111-119.

Hosking J, Metcalf BS, Jeffery AN, Gardner D, Voss LD, Wilkin TJ. Resting energy expenditure, adiponectin and changes in body composition of young children. *Int J Pediatr Obes* 2008; 3(1): 46-51.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa de orçamentos familiares POF 2008-2009: tabela de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil*. Rio de Janeiro: IBGE, 2011a.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa de orçamentos familiares POF 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil*. Rio de Janeiro: IBGE, 2011b. 150 p.

Illes T, Halmai V, Jonge T, Dubousset J. Decreased bone mineral density in neurofibromatosis-1 patients with spinal deformities. *Osteoporos Int* 2001; 12(10): 823-827.

IOM – Institute National of Medicine. *Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment*. Washington DC: National Academy Press, 2000.

IOM – Institute National of Medicine. *Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Planning*. Washington DC: National Academy Press, 2003.

IOM – Institute National of Medicine. *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids*. Washington DC: National Academy Press, 2005.

IPAQ – International Physical Activity Questionnaire 1998-1999. Disponível em: <www.ipaq.ki.se>. Acesso em 12 de fevereiro de 2017.

Isacco L, Duche P, Boisseau N. Influence of hormonal status on substrate utilization at rest and during exercise in the female population. *Sports Med* 2012; 42(4): 327-342.

ISCD – *The International Society for Clinical Densitometry Official Positions 2015 adult and pediatric*. 2015. 24 p. Disponível em www.iscd.org

Isering EA, Bauer JD, Banks M, Gaskill D. The Malnutrition Screening Tool is a useful tool for identifying malnutrition risk in residential aged care. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2009; 22(6): 545-550.

Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr* 1978; 40(3): 497-504.

Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc* 1980; 12(3): 175-81.

Jeon JY, Choi SE, Ha ES, Kim TH, Jung JG et al. Association between insulin resistance and impairment of FGF21 signal transduction in skeletal muscles. *Endocrine* 2016; 53(1): 97-106.

Johnson B, 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): 247-254.

Johnstone AM, Murison SD, Duncan JS, Rance KA, Speakman JR. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(5): 941-948.

Jorgensen JOL, Vahl N, Dall R, Christiansen JS. Resting metabolic rate in healthy adults: relation to growth hormone status and leptin levels. *Metabolism* 1998; 47(9): 1134-1139.

Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS et al. Childhood Adiposity, Adult Adiposity, and Cardiovascular Risk Factors. *N Engl J Med* 2011; 365: 1876-85.

Kaji H. Effects of myokines on bones. *Bonekey Rep* 2016; 5:826.

Kaufmann D. Neurofibromatoses. *Monographs in human genetics*, 2008, v.16, 190p.

Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One* 2009; 4(9): e7038.

Kenny GP, Notley SR, Gagnon D. Direct calorimetry: a brief historical review of its use in the study of human metabolism and thermoregulation. *Eur J Appl Physiol* 2017; 117(9): 1765-1785.

Kim S, McClave SA, Martindale RG, Miller KR, Hurt RT. Hypoalbuminemia and clinical outcomes: what is the mechanism behind the relationship? *Am Surg* 2017; 83(11): 1220-1227.

King S, Wilson J, Kotsimbos T, Bailey M, Nyulasi I. Body composition assessment in adults with cystic fibrosis: comparison of dual-energy X-ray absorptiometry with skinfolds and bioelectrical impedance analysis. *Nutrition* 2005; 21(11-12): 1087-1094.

Koga M, Koga K, Nakayama J, Imafuku S. Anthropometric characteristics and comorbidities in Japanese patients with neurofibromatosis type 1: a single institutional case-control study. *The Journal of Dermatology* 2014; 41(10): 885-889.

Koga M, Yoshida Y, Imafuku S. Nutritional, muscular and metabolic characteristics in patients with neurofibromatosis type 1. *The Journal of Dermatology* 2016; 43(7): 799-803.

Korf BR. Neurofibromatosis. *Handb Clin Neurol* 2013; 111: 333-40.

Korf B, Rubenstein AE. *Neurofibromatosis: a handbook for patients, families and health care professionals*. 2nd ed. New York. Thieme Medical Publisher; 2005.

Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25(2): 210-223.

Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab* 2007; 6(1): 55-68.

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. *Osteoporos Int* 2005; 16(8): 928-936.

Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20–94 years. *Nutrition* 2001; 17(3): 248–53.

Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M et al. Bioelectrical impedance analysis - part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004a; 23(5): 1226-1243.

Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M et al. Bioelectrical impedance analysis - part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004b; 23(6): 1430-1453.

Kwon SJ, Ha YC, Park Y. High dietary sodium intake is associated with low bone mass in postmenopausal women: Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008-2011. *Osteoporos Int* 2017; 28(4): 1445-1452.

Lammert M, Friedman JM, Roth HJ, Friedrich RE, Kluwe L, Atkins D et al. Vitamin D deficiency associated with number of neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2006; 43: 810–813.

Lammert M, Kappler M, Mautner VF, Lammert K, Storkel S et al. Decreased bone mineral density in patients with neurofibromatosis 1. *Osteoporos Int* 2005; 16(9): 1161-1166.

Laranjeira R, Pinsky I, Zaleski M, Caetano R. I Levantamento Nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira. Brasília: SENAD, 2007. 76 p.

Lasater EA, Li F, Bessler WK, Estes ML, Vemula S et al. Genetic and cellular evidence of vascular inflammation in neurofibromin-deficient mice and humans. *J Clin Invest* 2010; 120(3): 859-870.

Lazzer S, Boirie Y, Meyer M, Vermorel M. Which alternative method to dual-energy X-ray absorptiometry for assessing body composition in overweight and obese adolescents? *Arch Pediatr* 2005; 12(7): 1094-101.

Lee JL, Oh ES, Lee RW, Finucane TE. Serum albumin and prealbumin in calorically restricted, nondiseased individuals: a systematic review. *Am J Med* 2015; 128(9): 1023.e1-22.

Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update* 2017; 23(3): 300-321.

Leoni C, Onesimo R, Giorgio V, Diamanti A, Giorgio D et al. Understanding growth failure in Costello Syndrome: increased resting energy expenditure. *The Journal of Pediatrics* 2016; 170: 322-24.

Leoni C, Stevenson DA, Martini L, De Sanctis R, Mascolo G et al. Decreased bone mineral density in Costello syndrome. *Mol Genet Metab* 2014; 111(1): 41-45.

Levine JA. Measurement of energy expenditure. *Public Health Nutr* 2005; 8(7A): 1123-32.

Li H, Zhang X, Fishbein L, Kweh F, Campbell-Thompson M et al. Analysis of steroid hormone effects on xenografted human NF1 tumor schwann cells. *Cancer Biol Ther* 2010; 10(8): 758-764.

Liao CP, Booker CR, Brosseau JP, Chen Z, Mo J et al. Contributions of inflammation and tumor microenvironment to neurofibroma tumorigenesis. *J Clin Invest*; Mai 21, 2018 (epub ahead of print).

Lodish MB, Dagalakis U, Sinaii N, Bornstein E, Kim AR et al. Bone mineral density in children and young adults with neurofibromatosis type 1. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19(6): 817-825.

Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Illinois: Human Kinetics Books, 1988. 90p.

Lohman TG. *Advances in body composition assessment: current issues in exercises science*. Illinois: Human Kinetic Publisher, 1992. 160p.

Lopes ACS, Caiaffa WT, Mingoti AS, Lima-Costa MFF. Ingestão alimentar em estudos epidemiológicos. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2003; 6(3): 209-218.

Lou MF, Dai YT, Huang GS, Yu PJ. Nutritional status and health outcomes for older people with dementia living in institutions. *Journal of Advanced Nursing* 2007; 60(5): 470-477.

Lu-Emerson C, Plotkin SR. The Neurofibromatoses. Part 1: NF1. *Rev Neurol Dis* 2009; 6(2): E47-53.

Madeira LG, Passos RLF, Souza JF, Rezende NA, Rodrigues LOC. Autonomic thermoregulatory dysfunction in neurofibromatosis type 1. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74(10): 796-802.

Magistretti PJ, Allaman I. A Cellular Perspective on Brain Energy Metabolism and Functional Imaging. *Neuron* 2015; 86(4): 883-901.

Maijo M, Clements SJ, Ivory K, Nicoletti C, Carding SR. Nutrition, diet and immunosenescence. *Mech Ageing Dev* 2013; S0047-6374(13)00133-4.

Marchioni LDM, Fisberg RM, Slater B. As novas recomendações nutricionais: perspectiva histórica, usos e aplicações. *Nutrição em Pauta* 2002; 10: 34-40.

Martins AS. Resistência à insulina na neurofibromatose tipo 1. Tese de Doutorado aprovada no Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais 2017; 139 p.

Martins AS, Jansen AK, Rodrigues LOC, Matos CM, Souza MLR et al. Lower fasting blood glucose in neurofibromatosis type 1. *Endocrine Connections* 2016; 5: 28-33.

Martins AS, Jansen AK, Rodrigues LOC, Matos CM, Souza MLR et al. Increased insulin sensitivity in individuals with neurofibromatosis type 1. *Arch Endocrinol Metab* 2018; 62(1): 41-46.

Mashour GA, Drissel SN, Frahm S, Farassati S, Martuza RL, Mautner VF, Kindler-Rohrborn A, Kurtz A. Differential modulation of malignant peripheral nerve sheath tumor growth by omega-3 and omega-6 fatty acids. *Oncogene* 2005; 24: 2367–2374.

Masoumi ZT, Eshraghian MR, Hedayati M, Pishva H. Association between uncoupling protein 2, adiponectin and resting energy expenditure in obese women with normal and low resting energy expenditure. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34(2): 166-170.

Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, Braggion G. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde* 2001; 6(2): 5-12.

McNeil J, Doucet E. Possible factors for altered energy balance across the menstrual cycle: a closer look at the severity of PMS, reward driven behaviors and leptin variations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 163(1): 5-10.

Micozzi MS, Harris TM. Age variations in the relation of body mass indices to estimates of body fat and muscle mass. *American Journal of Physical Anthropology*, 1990; 81(3): 375-379.

Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 1990; 51(2): 241-247.

Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Matsuda Y, Kawai M. Body mass index (weight/height²) or percentage body fat by bioelectrical impedance analysis: which variable better reflects serum lipid profile? *International journal of obesity and related metabolic disorders* 1999; 23(7): 771-774.

Nakavachara P, Petchkul J, Jeerawongpanich K, Kiattisakthavee P, Manpayak T et al. Prevalence of low bone mass among adolescents with nontransfusion-dependent hemoglobin E/ β -thalassemia and its relationship with anemia severity. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65(1): 1-8.

Nana A, Slater GJ, Stewart AD, Burke LM. Methodology Review: Using Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) for the Assessment of Body Composition in Athletes and Active People. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2015; 25(2): 198-215.

Naska A, Lagiou A, Lagiou P. Dietary assessment methods in epidemiological research: current state of the art and future prospects. *F1000Res*, 6:926, 2017.

NEPA/UNICAMP - Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação / UNICAMP. *Tabela brasileira de composição de alimentos*. 4. ed. Campinas: NEPA / UNICAMP; 2011.

Netter FH. *Atlas de anatomia humana*. 2^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

Neuhauser-Berthold M, Herbert BM, Luhrmann PM, et al. Resting metabolic rate, body composition, and serum leptin concentrations in a free-living elderly population. *Eur J Endocrinol* 2000; 142(5): 486-492.

Nguyen TYV, Batterham MJ, Edwards C. Comparison of resting energy expenditure between cancer subjects and healthy controls: A meta-analysis. *Nutr Cancer* 2016; 68(3): 374-387, 2016.

Niskanen L, Haffner S, Karhunen LJ, Turpeinen AK, Miettinen H, Uusitupa MIJ. Serum leptin in relation to resting energy expenditure and fuel metabolism in obese subjects. *Int J Obes* 1997; 21(4): 309-313.

Nielsen S, Hensrud DD, Romanski S, Levine JA, Burguera B et al.: Body composition and resting energy expenditure in humans: role of fat, fat-free mass and extracellular fluid. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(9): 1153-1157.

NIH - National Institutes of Health. Neurofibromatosis. NIH Consensus Statement Online 1987; 6(12):1-19. Disponível em:
<http://consensus.nih.gov/1987/1987Neurofibromatosis064html.htm>

NIH - National Institutes of Health. Consensus Development Conference Neurofibromatosis: Conference Statement. *Arch Neurol* 1988; 45: 575 - 78.

Oeffinger DJ, Gurka MJ, Kuperminc M, Hassani S, Buhr N, Tylkowski C. Accuracy of skinfold and bioelectrical impedance assessments of body fat percentage in ambulatory individuals with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56(5): 475-481.

Olszanecka-Glinianowicz M, Zygmuntowicz M, Owczarek A, Elibol A, Chudek J. The impact of overweight and obesity on health-related quality of life and blood pressure control in hypertensive patients. *J Hypertens* 2014; 32(2): 397-407.

Oshima T, Berger MM, Waele E, Guttormsen AB, Heidegger CP et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clinical Nutrition* 2017; 36(3): 651-662.

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.

Pan ML, Chen LR, Tsao HM, Chen KH. Iron Deficiency Anemia as a Risk Factor for Osteoporosis in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study. *Nutrients* 2017; 9(6): pii: E616.

Pardini R, Matsudo SMM, Matsudo VKR, Araújo T, Andrade E, Braggion GF, Andrade DR, Oliveira LC, Figueira Júnior AJ, Raso V. Validation of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): Pilot Study in Brazilian Young Adults. *Medicine e Science in Sports and Exercise* 1997; 29(6): S5-S9.

Park SM, Joung JY, Cho YY, Sohn SY, Hur KY et al. Effect of high dietary sodium on bone turnover markers and urinary calcium excretion in Korean postmenopausal women with low bone mass. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69(3): 361-366.

Park Y, Kwon SJ, Ha YC. Association between Urinary Sodium Excretion and Bone Health in Male and Female Adults. *Ann Nutr Metab* 2016; 68(3): 189-196.

Pathak K, Soares MJ, Zhao Y, James AP, Sherriff JL, Newsholme P. Postprandial changes in glucose oxidation and insulin sensitivity in metabolic syndrome: Influence of fibroblast growth factor 21 and vitamin D status. *Nutrition* 2017; 37: 37-42.

Payne JM, Moharir MD, Webster R, North KN. Brain structure and function in neurofibromatosis type 1: current concepts and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(3): 304-309.

Pedersen CE, Krogh K, Siggaard C, Joensson IM, Haagerup A. Constipation in children with neurofibromatosis type 1. *JPGN* 2013; 56: 229-232.

Pennanen P, Peltonen S, Kallionpaa RA, Peltonen J. The effect of estradiol, testosterone, and human chorionic gonadotropin on the proliferation of Schwann cells with NF1 ^{+/-} or NF1 ^{-/-} genotype derived from human cutaneous neurofibromas. *Mol Cell Biochem*; Nov 28, 2017 (epub ahead of print).

Petramala L, Giustini S, Zinamosca L, Marinelli C, Colangelo L, Cilenti G *et al.* Bone mineral metabolism in patients with neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen disease). *Arch Dermatol Res* 2012; 304:325–331.

Petroski EL. Desenvolvimento e validação de equações generalizadas para a estimativa da densidade corporal em adultos. Tese de Doutorado aprovada no Programa de Pós-graduação em Ciências do Movimento Humano, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul 1995; 124 p.

Philippi ST. *Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional*. 3ª Edição. Ed Manole 2012. 174 p.

Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzegry EH *et al.* *Tabela para avaliação do consumo alimentar em medidas caseiras*. Rio de Janeiro: Ed Atheneu, 5ed, 2001. 141p.

Poyrazoglu HG, Bas VN, Arslan A, Bastug F, Canpolat M *et al.* Bone mineral density and bone metabolic markers' status in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30(2): 175-180.

Price CT, Langford JR, Liporace FA. Essential Nutrients for Bone Health and a Review of their Availability in the Average North American Diet. *Open Orthop J* 2012; 6: 143-149.

Psota T, Chen KY. Measuring energy expenditure in clinical populations: rewards and challenges. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67(5): 436-442.

Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH *et al.* Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004; 10(5): 524-529.

Radtke HB, Sebold CD, Allison C, Haidle JL, Schneider G. Neurofibromatosis Type 1 in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 2007; 16:387-407.

Redondo RB. Resting energy expenditure; assessment methods and applications. *Nutricion Hospitalaria* 2015; 31(Suppl.3): 245-254.

Reginster JY, Beudart C, Buckinx F, Bruyere O. Osteoporosis and sarcopenia: two diseases or one? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19(1): 31-36.

Riccardi, VM. Historical background and introduction. In: Friedman JM, Gutmann DH, Collin M & Riccardi VM. *Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis*. 3rd Ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore 1999; 1-25.

Riccardi VM. Neurofibromatosis type 1 is a disorder of dysplasia: the importance of distinguishing features, consequences and complications. *Birth Defects Research* 2010; 88: 9-14.

Rietman AB, van Helden H, Both PH, Taal W, Legerstee JS et al. Worries and needs of adults and parents of adults with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A* 2018; 176(5): 1150-1160.

Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardized approach. *Age and ageing* 2011; 40(4): 423-429.

Roberts HC, Syddall HE, Sparkes J, Ritchie J, Butchart J et al. Grip strength and its determinants among older people in different healthcare settings. *Age and Ageing* 2014; 43(2): 241-246.

Rodrigues LO, Rodrigues LOC, Castro LL, Rezende NA, Ribeiro ALP. Non-invasive endothelial function assessment in patients with neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013, 13:18.

Rodrigues LOC, Batista PB, Goloni-Bertollo EM, Costa DS, Eliam L et al. Neurofibromatoses: part 1 – diagnosis and differential diagnosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; 72(3): 241-250.

Roth TM, Petty EM, Barald KF. The role of steroid hormones in the NF1 phenotype: focus on pregnancy. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(12): 1624-1633.

Rowland T. Thermoregulation during exercise in the heat in children: old concepts revisited. *J Appl Physiol* 2008; 105(2): 718-724.

Rozza-de-Menezes RE, Gaglianone NC, Andrade-Losso RM, Siqueira OHK, Almeida LM et al. Receptor of ghrelin is expressed in cutaneous neurofibromas of individuals with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 186.

Samms RJ, Lewis JE, Norton L, Stephens FB, Gaffney CJ et al. FGF21 Is an Insulin-Dependent Postprandial Hormone in Adult Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(10): 3806-3813.

Sanches AC, Goes CR, Bufarah MN, Balbi AL, Ponce D. Resting energy expenditure in critically ill patients: Evaluation methods and clinical applications. *Rev Assoc Med Bras* 2016; 62(7): 672-679.

Sbidian E, Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1: neurofibromas and sex. *Br J Dermatol* 2016; 174(2): 402-404.

Scarpace PJ, Matheny M, Pollock BH, Tumer N. Leptin increases uncoupling protein expression and energy expenditure. *Am J Physiol* 1997; 273(1 Pt1): E226-230.

Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39(Suppl1): 5-41.

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.

Shafer KJ, Siders WA, Johnson LK, Lukaski HC. Validity of segmental multiple-frequency bioelectrical impedance analysis to estimate body composition of adults across a range of body mass indexes. *Nutrition* 2009; 25(1): 25-32.

Shea JL, Randell EW, Sun G. The prevalence of metabolically healthy obese subjects defined by BMI and dual-energy X-ray absorptiometry. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19(3): 624-630.

Shepherd JA, Ng BK, Sommer MJ, Heymsfield SB. Body composition by DXA. *Bone* 2017; 104: 101-105.

Silva CM, Santos CA, Rezende NA. Orofacial myofunctional evaluation in individuals with neurofibromatosis type 1. *Rev CEFAC* 2015; 17(1):100-109.

Silver HJ, Wall R, Hollingsworth E, Pruitt A, Shotwell M, Simmons S. Simple kcal/kg formula is comparable to prediction equations for estimating resting energy expenditure in older cognitively impaired long term care residents. *J Nutr Health Aging* 2013; 17(1): 39-44.

Siqueira AL, Tiburcio JD. Estatística na área da saúde: conceitos, metodologia, aplicações e prática computacional. Ed. Coopmed. Belo Horizonte, 1ª ed, 2011. 520p.

Siri WE. Body composition from fluid spaces and density analysis of methods. In: Brozek J, Henschel A. *Techniques for measuring body composition*. Washington, National Academy of Sciences, 1961.

Slater B, Philippi ST, Marchioni DML, Fisberg RM. Validação de questionários de frequência alimentar – QFA: considerações metodológicas. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2003; 6: 200-8.

Slater B, Marchioni DL, Fisberg RM. Estimando a prevalência da ingestão inadequada de nutrientes. *Revista de Saúde Pública* 2004; 38: 599-605.

Smeuninx B, McKendry J, Wilson D, Martin U, Breen L. Age-related anabolic resistance of myofibrillar protein synthesis is exacerbated in obese inactive individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(9): 3535-3545.

Soucy EA, Wessel LE, Gao F, Albers AC, Gutmann DH, Dunn CM. A Pilot Study for Evaluation of Hypotonia in Children with Neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol* 2015; 30(3): 382-385.

Souza JF. Neurofibromatose Tipo 1: mais comum e mais grave do que se imagina. Dissertação de Mestrado aprovada no Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais 2008; 118 p.

Souza JF. A aptidão física está comprometida na Neurofibromatose Tipo 1, mesmo nas formas de menor gravidade. Tese de Doutorado aprovada no Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais 2013; 195 p.

Souza JF, Toledo LL, Ferreira MCM, Rodrigues LOC, Rezende NA. Neurofibromatose Tipo 1: mais comum e mais grave do que se imagina. *Rev Assoc Med Bras* 2009a; 55(4): 394-9.

Souza JF, Passos RLF, Guedes ACM, Rezende NA, Rodrigues LOC. Muscular force is reduced in neurofibromatosis type 1. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2009b; 9(1): 15-17.

Souza JF, Araujo CG, Rezende NA, Rodrigues LOC. Exercise capacity impairment in individuals with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A* 2013; 161A(2): 393-395.

Souza MLR. Estado nutricional em pacientes com neurofibromatose tipo 1. Dissertação de Mestrado aprovada no Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais 2014; 111 p.

Souza MLR, Jansen AK, Martins AS, Rodrigues LOC, Rezende NA. Nutrient intake in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study. *Nutrition* 2015; 31(6): 858-862.

Souza M, Jansen A, Martins A, Rodrigues L, Rezende N. Body composition in adults with neurofibromatosis type 1. *Rev Assoc Med Bras* 2016; 62(9): 831-836.

Sridhar H, R Aarathi R, Vijaya M, Umesh J. Chronic Constipation Caused by Neurofibromatous Proliferation in A Case of Von Recklinghausen's Disease - A Case Report. *J Clin Diagn Res* 2013; 7(9): 2001-3.

Stevens J, Truesdale KP, Cai J, Ou FS, Reynolds KR, Heymsfield SB. Nationally representative equations that include resistance and reactance for the prediction of percent body fat in Americans. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41(11): 1669-1675.

Stevens J, Ou FS, Cai J, Heymsfield SB, Truesdale KP. Prediction of percent body fat measurements in Americans 8 years and older. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40(4): 587-594.

Stevenson D, Moyer-Mileur L, Carey J, Quick J, Hoff C, Viskochil D. Case-control study of the muscular compartments and osseous strength in neurofibromatosis type 1 using peripheral quantitative computed tomography. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions* 2005; 5(2): 145-149.

Stevenson DA, Schwarz EL, Carey JC, Viskochil DH, Hanson H et al. Bone resorption in syndromes of the Ras/MAPK pathway. *Clinical Genetics* 2011a; 80(6): 566-573.

Stevenson DA, Yan J, He Y, Li H, Liu Y et al. Multiple increased osteoclast functions in individuals with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A* 2011b; 155(5): 1050-1059.

Stevenson DA, Allen S, Tidyman WE, Carey JC, Viskochil DH et al. Peripheral muscle weakness in rasopathies. *Muscle Nerve* 2012; 46(3): 394-399.

Strackowski M, Karczewska-Kupczewska M, Adamska A, Otziomek E, Kowalska I, Nikolajuk A. Serum fibroblast growth factor 21 in human obesity: regulation by insulin infusion and relationship with glucose and lipid oxidation. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37(10): 1386-1390.

Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR et al. The FNIH Sarcopenia Project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69(5): 547-558.

Sullivan K, El-Hoss J, Quinlan KGR, Deo N, Garton F et al. NF1 is a critical regulator of muscle development and metabolism. *Human Molecular Genetics* 2014; 23(5): 1250–1259

Summers MA, Quinlan KG, Payne JM, Little DG, North KN, Schindeler A. Skeletal muscle and motor deficits in Neurofibromatosis Type 1. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2015; 15(2): 161-170.

Summers MA, Rupasinghe T, Vasiljevski ER, Evesson FJ, Mikulec K et al. Dietary intervention rescues myopathy associated with neurofibromatosis type 1. *Hum Mol Genet* 2018; 27(4): 577-588.

Sun SS, Chumlea WC, Heymsfield SB, Lukaski HC, Schoeller D et al. Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multicomponent model for use in epidemiologic surveys. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(2): 331-340.

Szudek J, Birch P, Friedman JM. Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Gen* 2000; 37:933-938.

Thompson FE; Byers T. Dietary assessment resource manual. *Journal of Nutrition* 1994; 124: 2245-317.

Torres KC, Lima G, Simoes e Silva AC, Lubambo I, Rodrigues LO et al. Immune markers in the RASopathy neurofibromatosis type 1. *Journal of Neuroimmunology* 2016; 295-296: 122-129.

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): 1441-47.

Tucker T, Schnabel C, Hartmann M, Friedrich RE, Frieling I, Kruse HP *et al.* Bone health and fracture rate in individuals with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet* 2009; 46:259–265.

USDA – U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2012. *USDA National Nutrient Database for Standard Reference*, Release 25.

Ushida M, Pinheiro MM, Castro CHM, Szejnfeld VL. Body composition analysis by DXA (dual X-ray absorptiometry) in Brazilian men: normative data. *J Bone Miner Metab* 2017; 35(5): 554-561.

Van Dronkelaar C, Van Velzen A, Abdelrazek M, Van der Steen A, Weijs PJM, Tieland M. Minerals and sarcopenia; the role of calcium, iron, magnesium, phosphorus, potassium, selenium, sodium and zinc on muscle mass, muscle strength, and physical performance in older adults: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2018; 19(1): 6-11.

Verboven K, Wouters K, Gaens K, Hansen D, Bijnen M et al. Abdominal subcutaneous and visceral adipocyte size, lipolysis and inflammation relate to insulin resistance in male obese humans. *Scientific Reports (Nature)* 2018; 8(1): 4677.

Viscochil DH. It takes two to tango: mast cell and Schwann cell interactions in neurofibromas. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1791-1793.

Xie T, Leung PS. Fibroblast growth factor 21: a regulator of metabolic disease and health span. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2017; 313(3): E292-E302.

Yang FC, Chen S, Robling AG, Yu X, Nebesio TD, et al. Hyperactivation of p 21ras and p13k cooperate to alter murine and human neurofibromatosis type 1-haploinsufficient osteoclast functions. *J Clin Invest* 2006; 116: 2880–91.

Yang FC, Ingram DA, Chen S, Zhu Y, Yuan J et al. Nf1-dependent tumors require a microenvironment containing Nf1^{+/-} - and c-kit-dependent bone marrow. *Cell* 2008; 135(3): 437-448.

Yoshida Y, Ehara Y, Koga M, Imafuku S, Yamamoto O. Epidemiological analysis of major complications requiring medical intervention in patients with neurofibromatosis 1. *Acta Derm Venereol*; Mai 24 (epub ahead of print).

Wacker M, Holick MF. Vitamin D - Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients* 2013; 5(1): 111-148.

Wahrlich V, dos Anjos LA. Historical and methodological aspects of the measurement and prediction of basal metabolic rate: a review. *Cad Saude Publica* 2001; 17(4): 801-17.

Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MITD. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition* 2001; 17: 573-80.

Wang J, Leung KS, Chow SK, Cheung WH. Inflammation and age-associated skeletal muscle deterioration (sarcopaenia). *J Orthop Translat* 2017; 10: 94-101.

Weichhart T. mTOR as regulator of lifespan, aging, and cellular senescence: a mini-review. *Gerontology* 2018; 64(2): 127-134.

Weijs PJ. Validity of predictive equations for resting energy expenditure in US and Dutch overweight and obese class I and II adults aged 18-65 y. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(4): 959-970.

Weir JVB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol Lond* 1949; 109: 1-9.

White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M. Academy of Nutrition and Dietetics Malnutrition Work Group, A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force, A.S.P.E.N. Board of Directors (2012) Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet* 2012; 112: 730–738.

WHO – World Health Organization. *Energy and protein requirements*. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Geneva, 1985. 206p. (Technical Report Series, No.724).

WHO – World Health Organization. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. Geneva, 1995. 452p. (Technical Report Series No. 854)

WHO – World Health Organization. *Obesity – preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 2000. 253p. (Technical Report Series, No.894).

WHO – World Health Organization. *Human energy requirements*. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Roma, 2001. 103p.

WHO – World Health Organization. *Waist circumference and waist-hip ratio*. Report of WHO Expert Consultation. Geneva, 2011.

Wolkeshtein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Leplège A. Quality of life impairment in neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1421-5.

Womersley J. A comparison of the skinfold method with extent of 'overweight' and various weight-height relationships in the assessment of obesity. *The British journal of nutrition* 1977; 38(2): 271-284, 1977.

Wu X, Estwick SA, Chen S, Yu M, Ming W, et al. Neurofibromin plays a critical role in modulating osteoblast differentiation of mesenchymal stem/progenitor cells. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2837–45.

Zanette E, Stringari FF, Machado F, Marroni BJ, Ng DPK, Canani LH. Avaliação do Diagnóstico Densitométrico de Osteoporose/Osteopenia Conforme o Sítio Ósseo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47(1): 30-36.

Zofkova I, Nemcikova P, Matucha P. Trace elements and bone health. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(8): 1555-1561.

Zoller M, Rembeck B, Akesson HO, Angervall L. Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1: a twelve-year follow-up of an epidemiological study in Goteborg, Sweden. *Acta Dermato-Venereologica* 1995; 75(2): 136-140.

ANEXO A: Aprovação no comitê de ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da taxa metabólica basal e do gasto energético diário em pacientes com Neurofibromatose tipo 1 e suas relações com a composição corporal e o consumo alimentar

Pesquisador: Nilton Alves de Rezende

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 03005812.6.0000.5149

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 776.524

Data da Relatoria: 26/08/2014

Apresentação do Projeto:

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética, autossômica dominante, que se caracteriza principalmente por alterações neurocutâneas, mas que também podem apresentar acometimento multissistêmico. Embora as manifestações clínicas da NF1 estejam bem documentadas, os aspectos nutricionais ainda não são bem conhecidos. Consulta nas bases de dados MEDLINE, SCOPUS, Lilacs e SciELO não resultou no encontro de estudos que abordassem hábitos alimentares, padrão dietético ou ingestão de nutrientes nessa população. A falta de estudos sobre os aspectos nutricionais na NF1 e a influência que o estado nutricional pode exercer na saúde e qualidade de vida dos pacientes com essa doença, parecem ser relevantes e motivaram a realização de uma investigação descritiva, realizada e apresentada previamente como dissertação de mestrado. Entre os resultados da pesquisa, observou-se que 71,7% dos pacientes não atingiram suas necessidades energéticas, o que poderia contribuir para o baixo peso e baixa estatura nessa população, embora os resultados antropométricos tenham demonstrado que 31,7% dos pacientes foram classificados como excesso de peso (IMC 25 kg/m²). Algumas hipóteses foram levantadas e poderiam explicar esse achado controverso. Uma dessas hipóteses pode estar relacionada com uma superestimação da real necessidade energética nos pacientes com NF1, que são indivíduos menores em peso e altura, pelas equações preditivas, desenvolvidas para outra população. Existe a

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 776.524

possibilidade de que essas fórmulas não sejam adequadas para a população com NF1 e a investigação de qual fórmula seria mais apropriada é interessante. Ou até mesmo a proposição de novas equações para essa população. Os indivíduos com NF1 podem apresentar uma taxa metabólica basal menor que os indivíduos saudáveis, em função tanto das características de peso e altura menores, como também por apresentarem menor massa muscular. O projeto pretende verificar as associações entre taxa metabólica basal e gasto energético com parâmetros de composição corporal e consumo alimentar em pacientes com NF1 e comparados com controles sem NF1. Trata-se de um estudo caso-controle, com inclusão de pacientes com NF1 confirmada atendidos no CRNF-MG, Anexo de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Ambulatório Professor João Gontijo. Trata-se de um estudo transversal. Serão avaliados pacientes com NF1 maiores de 18 anos atendidos no CRNF e voluntários saudáveis pareados por sexo, idade e índice de massa corporal (IMC).

Metodologia Proposta: O atendimento nutricional será individual, realizado unicamente pelo mesmo nutricionista pesquisador, para diminuir os erros por avaliador. **Anamnese - Para a pesquisa:** será elaborado um Protocolo de Atendimento Nutricional, que abordará dados demográficos (idade) e de saúde (avaliação da prática de atividade física, uso de medicamentos e suplementos alimentares). **Prática de atividade física:** A avaliação dos níveis habituais de atividade física será realizada com a aplicação do Questionário Internacional de Atividade Física, versão validada em português do International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), no formato curto, que considera as atividades diárias (frequência e duração) realizadas na semana que antecede a sua aplicação. **Avaliação Antropométrica:** Serão aferidos os parâmetros: peso, estatura, circunferências (braço, cefálica, cintura, quadril) e dobras cutâneas (tricipital, bicipital, subescapular, supraílica, abdominal, coxa, panturrilha, axilar média e torácica). Serão calculados índices, como IMC, razão cintura/quadril, área muscular do braço e área adiposa do braço e composição corporal. A aferição das medidas antropométricas seguirá o padrão proposto pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995). **Composição Corporal e Bioimpedância Elétrica:** Para avaliar a composição corporal, será utilizada a Bioimpedância Elétrica, considerada um parâmetro mais apropriado que as equações preditivas para avaliar massa muscular e massa de gordura em uma população. Nessa avaliação será possível avaliar massa muscular (massa livre de gordura em kg), massa gorda (em kg), percentual de gordura. Todos os procedimentos do fabricante serão considerados para preparar os participantes para a realização do exame. **Força Muscular:** Todos os voluntários serão avaliados quanto à força máxima de prensão manual (Fmax) para verificar correlação com as variáveis TMB e gasto energético. São realizadas três medidas padronizadas da

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 776.524

sua Fmax (mão direita e posteriormente mão esquerda) usando dinamômetro manual. Avaliação de exames bioquímicos: Amostras de sangue dos participantes serão coletadas por indivíduos treinados para dosagem dos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, colesterol total e frações, triglicérides, proteínas totais e frações, glicemia jejum e função tireoidiana. Avaliação dietética: a adequação da ingestão alimentar será avaliada através de três Registros Alimentares (RA) não consecutivos, sendo dois dias durante a semana (segunda-feira a sexta-feira) e um dia no final de semana (sábado ou domingo). O gasto energético diário compreende o dispêndio energético basal (ou taxa metabólica basal – TMB), o efeito térmico dos alimentos e o dispêndio da atividade física. O projeto pretende verificar as associações entre taxa metabólica basal e gasto energético com parâmetros de composição corporal e consumo alimentar em pacientes com NF1 e comparados com controles sem NF1. Calorimetria Indireta: Para a realização desse exame, o paciente deve estar em um ambiente silencioso, com pouca iluminação e numa temperatura em torno de 20°C, para evitar alterações causadas por frio ou ansiedade. Além disso, o paciente deve estar em repouso há pelo menos 30 minutos e observar um jejum prévio de 2 a 3 horas. O monitor deve ser ligado, no mínimo, 30 minutos antes do exame, para aquecimento e estabilização adequados. Os analisadores de O₂ e de CO₂ devem ser calibrados com gás de concentração conhecida antes de cada determinação e, periodicamente, validados conforme as especificações do fabricante. Deve-se colocar o tubo coletor de amostra de gás inspirado o mais próximo do paciente e assegurar que não haja vazamentos.

Critério de Inclusão: 1) Pacientes que aceitem participar do estudo com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). 2) Ter idade igual ou acima de 18 anos, independente do sexo. 3) Entre os indivíduos no Grupo NF1 (caso), apresentar diagnóstico confirmado de NF1, considerando-se os critérios diagnósticos do Consenso de 1987 do NIH. Para os indivíduos no Grupo Controle, não apresentar diagnóstico de NF1.

Critério de Exclusão: 1) Pacientes com limitações musculoesqueléticas nos membros superiores e/ou inferiores, como seqüela de acidente vascular cerebral (AVC), atrofia secundária a lesão expansiva de sistema nervoso central, neurofibroma plexiforme gigante que comprometessem a avaliação nutricional, principalmente as medidas das dobras cutâneas na mensuração dos dados. 2) Pacientes em uso de medicamentos que possam interferir na avaliação nutricional, como beta-bloqueadores, antiácidos, sulfasalazina. 3) Pacientes com doenças que dificultem a deglutição ou que apresentassem alimentação alterada em função de doença específica. 4) Pacientes com alterações hídricas que impedem a realização da bioimpedância.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 776.524

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Estudar a taxa metabólica basal e o gasto energético diário em pacientes com Neurofibromatose tipo 1, e suas relações com a composição corporal e o consumo alimentar.

Objetivos Secundários: 1) Avaliar a taxa metabólica basal e o gasto energético diário em pacientes com NF1 comparados com controles saudáveis pareados por sexo, idade e atividade física. 2) Verificar associações entre a taxa metabólica basal e o gasto energético com a composição corporal, consumo alimentar e força muscular. 3) Verificar associações entre a taxa metabólica basal e o gasto energético com a gravidade da doença 4) Comparar taxas de oxidação de carboidratos, lipídios e proteínas, e o Quociente Respiratório (QR) em pacientes com NF1 comparados com controles saudáveis pareados por sexo, idade e atividade física. 5) Comparar os resultados de calorimetria indireta e composição corporal com equações preditivas para TMB, gasto energético e massa muscular.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Trata-se de uma avaliação nutricional simples que será realizada no CRNF e não oferece riscos aos pacientes. Os riscos do estudo poderiam estar relacionados à coleta de sangue. O paciente deverá ficar em jejum de 10 a 12 horas o que pode causar mal estar, além de estresse. A coleta será realizada em laboratório especializado (Hospital das Clínicas da UFMG ou Geraldo Lustosa) com profissionais treinados e material descartável.

Benefícios: O estudo não oferecerá benefícios diretos para os pacientes, mas proporcionará um maior conhecimento sobre as alterações em pacientes com NF1, ajudando a esclarecer fatores que podem estar relacionados com a qualidade de vida dos mesmos, bem como entender e traçar um perfil nutricional dessa doença, o que pode direcionar futuras intervenções nutricionais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo caso-controle, com inclusão de pacientes com NF1 confirmada atendidos no CRNF-MG, Anexo de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Ambulatório Professor João Gontijo. Trata-se de um estudo transversal. O tamanho da amostra é de 128 participantes. Serão avaliados pacientes com NF1 maiores de 18 anos atendidos no CRNF (n=64) e voluntários saudáveis pareados por sexo, idade e índice de massa corporal (IMC)(n=64). O prontuário dos pacientes será consultado apenas para verificar se o paciente possui o diagnóstico de certeza de Neurofibromatose Tipo 1. Esse diagnóstico é realizado pelos médicos do CRNF e registrado nos prontuários. Somente serão incluídos na pesquisa os pacientes com o diagnóstico de certeza em NF1. Pacientes aguardando o fechamento do

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 776.524

diagnóstico não serão avaliados. A justificativa da necessidade de emenda do pesquisador é que ela vem para explicar achados controversos encontrados nas pesquisas anteriores e submetidas anteriormente ao CEP. A calorimetria direta é o padrão ouro para avaliar taxa metabólica basal e gasto energético, variáveis com resultados controversos quando comparados com a composição corporal. O cronograma de execução relaciona: Cumprimento dos créditos do doutorado 12/08/2014 a 07/12/2015; Revisão Bibliográfica 12/08/2014 a 03/08/2018; Coleta de Dados 03/11/2014 a 07/08/2017; Análise de Dados para Qualificação 04/01/2016 a 01/06/2016; Qualificação do doutorado 15/06/2016 a 30/06/2016; Análise de Dados para Defesa 01/06/2016 a 04/06/2018; Redação da Tese 12/08/2014 a 03/08/2018; Defesa 01/08/2018 a 03/08/2018. O Orçamento Financeiro para cada paciente é de R\$ 158,00 (Glicemia jejum - R\$ 8,00 Colesterol total e frações - R\$ 30,00; Triglicerídeos - R\$ 12,00; Proteínas totais e frações - R\$ 14,00; TSH, T3 livre e T4 livre - R\$ 94,00). Os recursos serão captados em Agências de Fomento (CNPq e FAPEMIG) pelo pesquisador responsável.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Presentes: Projeto de Pesquisa Plataforma Brasil, projeto de pesquisa Doutorado, folha de rosto (preenchida e assinada pelo coordenador da pesquisa e pela diretor da Faculdade de Medicina da UFMG, datada de 23/05/2012), TCLE 01 Grupo NF1.pdf, TCLE 02 Grupo Controle.pdf, parecer consubstanciado com aprovação da Câmara do Departamento referente ao Mestrado, Termo Compromisso à Resolução 196/96; PB_PARECER_RELATOR_77793.pdf; Aprovação do Projeto de Mestrado pelo Departamento de Clínica Médica.; Registro de entrada na DEPE HC em 26/06/2012; Parecer do Colegiado 256296_E1.pdf; Parecer do Colegiado 81247.pdf; Parecer Consubstanciado do CEP 258325_E1.pdf; Parecer Consubstanciado do CEP 81497.pdf; Parecer Unidade Funcional.pdf; Parecer Clínica Médica.pdf.

Recomendações:

Recomenda-se inserir na Plataforma Brasil nova folha de rosto preenchida e assinada pelo coordenador da pesquisa e pela diretor da Faculdade de Medicina da UFMG (a folha de rosto consta o Termo de Compromisso à nova Resolução 466/12, não sendo necessário Termo de Compromisso em outro arquivo), solicita-se novo parecer consubstanciado com aprovação da Câmara do Departamento de Clínica Médica referente ao Doutorado. O COEP acompanhará as inserções na Plataforma Brasil.
Recomenda-se a aprovação da emenda ao projeto de pesquisa.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 776.524

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis à aprovação da emenda ao projeto. Estudo da taxa metabólica basal e do gasto energético diário em pacientes com Neurofibromatose tipo 1 e suas relações com a composição corporal e o consumo alimentar do Pesquisador Prof. Dr. Nilton Alves de Rezende.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 03 de Setembro de 2014

Assinado por:
Telma Campos Medeiros Lorentz
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/I 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 03005812.6.0000.5149

Interessado(a): Prof. Nilton Alves de Rezende
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP analisou e aprovou, no dia 03 de setembro de 2014, a emenda, abaixo discriminada, do projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação do estado nutricional em pacientes com Neurofibromatose tipo 1 e sua correlação com a ingestão alimentar**":

- Acréscimo de exames bioquímicos;
- Inclusão de um grupo controle;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B: Trabalhos como apresentação oral na *NF Conference 2017*

.....

Platform: Resting Metabolic Rate in Neurofibromatosis Type 1: Indirect Calorimetry Versus Predictive Equations

Session 3: Sunday, June 11, 3:10pm – 3:30pm

Rezende Nilton, MD, PhD, Juliana Souza, MD, PhD presenting, Neurofibromatosis Outpatient Reference Center, Federal University of Minas Gerais, Brazil

Introduction: Indirect calorimetry (IC) is the gold standard method to assess individual resting metabolic rate (RMR). However, due to its high cost and time demand, predictive equations are largely used to estimate energy requirements, which may vary according to different body compositions and health status. In this regard, neurofibromatosis type 1 (NF1) patients are a special group to be assessed.

Aim: To measure RMR, using IC, in adults with NF1 and verify the most appropriate predictive equation to estimate ER.

Methods: 26 individuals with NF1, 14 male, 12 female, aged over 18 years underwent nutritional assessment, including weight, height, body mass index (BMI). Body composition was measured by dual energy x-ray absorptiometry (DXA). RMR was measured by IC (mRMR) and predicted by eight different equations (pRMR): Harris-Benedict, FAO/WHO (only weight), FAO/WHO (weight and height), Schofield, Henry and Rees, Cunningham(1980), Cunningham(1991), Mifflin-St.Jeor. Statistical analysis were carried out by Kolmogorov-Smirnov Test, Student's *t* test, Pearson correlation and Bland and Altman plots.

Results: The mean age was 34.3 ± 6.1 years of age. The mean mRMR was 1633.9 ± 471.1 kcal, and the pRMR ranged from 1244.6 ± 239.9 kcal to 1519.9 ± 271.1 . There was a positive correlation between mRMR and weight ($r=0.864$; $P<0.001$), muscle mass ($r=0.885$; $P<0.001$), bone mass ($r=0.772$; $P<0.001$), height ($r=0.653$; $P<0.001$) and fat mass ($r=0.514$; $P=0.007$). There was no correlation with body fat percentage ($r=-0.124$; $P=0.546$). The best RMR predictive equation for individuals with NF1 was the FAO/WHO equation (which encompasses weight and height) with the smaller difference (although significant; $P=0.041$), better median of adequacy (92.0%) and greater percentage of accuracy (46.2%). The next best equations were the FAO/WHO including only weight and the Schofield. All the eight equations tested underestimated the RMR.

Conclusion: This study showed that all the eight predictive equations evaluated underestimated RMR in NF1 individuals (with large differences and low accuracy when compared to a gold standard method). Further studies should investigate more suitable methods to determine the energy requirements for this population.

Full List Authors: Souza MLR, MSc; Jansen AK, PhD; Vilela DLS; Martins AS, PhD; Correia MITD, PhD MD; Souza JF, PhD MD; Rodrigues LOC, PhD MD; Rezende NA, PhD MD. (Federal University of Minas Gerais, Brazil)

Granting agencies: CAPES and FAPEMIG [APQ-00928-11]

.....

Platform: Assessment of Adiposity in Neurofibromatosis Type 1 By Dual Energy X-ray Absorptiometry Compared to Conventional Methods

Session 3: Sunday, June 11, 3:10pm – 3:30pm

Rezende Nilton, MD, PhD, Juliana Souza, MD, PhD presenting, Neurofibromatosis Outpatient Reference Center, Federal University of Minas Gerais, Brazil

Introduction: A simpler, non-invasive and cost-effective method for measuring adiposity would be useful in the care of individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1). Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) is considered the reference method for this assessment but it is not widely accessible in daily clinical practice.

Aim: To evaluate body composition in individuals with NF1, using DXA, compared to bioelectrical impedance analysis (BIA) and skinfold thickness (ST) predictive equations.

Methods: 26 individuals with NF1 (14 male) aged > 18 years, were submitted to nutritional assessment, including weight, height, body mass index (BMI). Body composition was measured by DXA (Hologic Discovery W). Body fat percentage (BF%) was also predicted using five ST-equations and four BIA-equations. Statistical analyses used: Kolmogorov-Smirnov, T of Student, Pearson correlation and Bland and Altman plots.

Results: The mean age and BMI were 34.3 ± 6.1 years and 23.9 ± 4.8 kg/m², respectively, with no difference between males and females ($P=0.287$ and $P=0.207$). Using DXA, the BF% was 26.6 ± 7.3 and 37.4 ± 7.2 % for men and women, respectively. The best predictor of BF% was Sun et al. BIA-equation, with a smaller difference compared to DXA ($P=0.664$), better median of adequacy (101.0%) and accuracy of 46.2%. The next best equation was Kyle et al., also using BIA data. For males, Kyle et al. and Lohman (both BIA-equations) were the best predictors (78.6 and 64.3%, respectively). For females, all nine equations showed lower differences compared to DXA ($P<0.001$ for each equation), and Kyle et al. equation had greater percentage of accuracy (50%). Between ST-equations, Durnin and Womersley showed smaller difference, greater median of adequacy and percentage of adequacy (compared to DXA), even when stratified by gender.

Conclusion: This study showed that BIA-equations present better adequacy and accuracy compared to SK-equations. Nevertheless, these equations should be used with caution in this population due to the differences observed when compared to DXA. Validation or NF1-specific equations should be performed and tested by further studies.

Full List Authors: Souza MLR, MSc; Jansen AK, PhD; Vilela DLS; Kakehasi AM, PHD MD; Martins AS, PhD; Souza JF, PhD MD; Rodrigues LOC, PhD MD; Rezende NA, PhD MD. (Federal University of Minas Gerais, Brazil)

Granting agencies: CAPES and FAPEMIG [APQ-00928-11]

APENDICE A: Protocolo de Atendimento Nutricional**PROTOCOLO DE ATENDIMENTO NUTRICIONAL
PESQUISA DOUTORADO**

Data Avaliação: ___/___/___ Nutricionista responsável: _____

Identificação do paciente

Nome:
Número Prontuário CRNF:
Sexo: (1) Masculino (2) Feminino
Data de nascimento: _____ Idade (anos completos): _____
Naturalidade:
Endereço:
Telefone:
Email:
Profissão:
Escolaridade (anotar o ano que está cursando ou terminou):
Como você define sua cor (raça)? (1) Branco (2) Pardo (3) Negro (4) Asiático
Número total de pessoas na residência:
Renda familiar (total de rendimento da família):

História Clínica

Gravidade da Doença (escala Riccardi): (1) Mínima (2) Leve (3) Moderada (4) Grave
Outra patologia: (1) Sim (2) Não
Se sim, qual? (0) Nenhuma (1) DM (2) Obesidade (3) HAS (4) Hipotireoidismo (5) Hipercolesterolemia (6) Outras Qual?
Uso de Medicamentos: (1) Sim (2) Não
Se sim, qual?
Uso de Suplementação: (1) Sim (2) Não
Se sim, qual?

Hábitos Gerais

Acompanhamento nutricional anterior: (1) Sim (2) Não
Tabagismo: (1) Sim (2) Sim, no passado (3) Nunca fumou
Bebida Alcolólica (1) Sim (2) Não Frequência: _____
Intolerâncias alimentares: (Algum alimento é indigesto ou causa alergia?)

Alimentar

Quantidade de óleo ou gordura usada por mês:
Quantidade de sal por mês:
Quantidade de tempero industrializado por mês:

Exames Bioquímicos

Exames	Datas		
	/	/	/
Albumina			
TSH			
Vit D			

Antropometria

Peso Atual:
Houve perda de peso nos últimos 6 meses? Quanto?
Altura Aferida:
IMC atual:
Perímetro do Braço (cm):
Perímetro da Cintura (cm):

Dobras Cutâneas

Bíceps (mm):	Axilar (mm):
Tríceps (mm):	Torácica (mm):
Subescapular (mm):	Coxa (mm):
Suprailíaca (mm):	Panturrilha (mm):
Abdominal (mm):	

Bioimpedância

Resistência:
Reactância:
Água:
Massa Livre de Gordura (kg):
Massa Gorda (kg):

Densitometria por DEXA de corpo inteiro

Massa muscular (kg):
Massa gordura (kg):
Massa óssea (kg):

Calorimetria Indireta

VO ₂ :
VCO ₂ :
TMB:

Força Muscular

Comprimento do antebraço (prega do punho até fossa cubital):			Mão dominante:		
Perímetro do antebraço (2/3 da prega do punho)					
Dobra cutânea do antebraço (no mesmo ponto da circunf, face flexora) (em mm)					
Força Braço Direito (kg) média:			Força Braço Esquerdo (kg) média:		
1)	2)	3)	1)	2)	3)

Atividade Física- IPAQ (versão curta)

Quantas horas você trabalha por dia?

Para responder as questões, lembre-se que:

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

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

1a. Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

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

Horas: _____ Minutos: _____

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

Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

Horas: _____ Minutos: _____

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

Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

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

Horas: _____ Minutos: _____

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

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

_____ horas _____ minutos

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

_____ horas _____ minutos

APENDICE B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Grupo NF1)

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: **Estudo da taxa metabólica basal e do gasto energético diário em pacientes com Neurofibromatose tipo 1 e suas relações com a composição corporal e o consumo alimentar**

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, a pesquisa consistirá em avaliação nutricional completa, com a realização de questionário de ingestão alimentar, exame físico de medidas e perímetros e análise de exames bioquímicos. Serão também realizados exames laboratoriais, quando aproximadamente 1,5 a 3,0 mL de sangue serão coletados para a realização de exames de sangue específicos. 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 armazenada no seu prontuário e os dados 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. Nilton Alves de Rezende pelo telefone (31) 9978-9545 no horário de 8 às 18 horas, de segunda a sexta-feira, ou com o pesquisador Márcio Leandro Ribeiro de Souza (31) 9907-7008, 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. Ao participar desse estudo, você ajudará no melhor conhecimento da doença, o que pode facilitar o manejo dos pacientes no futuro.

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.
Endereço: Avenida Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa – 2 andar – Sala 2005.

APENDICE C: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Grupo Controle)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISAS CLÍNICAS

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

Título: **Estudo da taxa metabólica basal e do gasto energético diário em pacientes com Neurofibromatose tipo 1 e suas relações com a composição corporal e o consumo alimentar**

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.

A pesquisa pretende realizar uma avaliação nutricional completa, com a realização de questionário de ingestão alimentar, exame físico de medidas e perímetros e análise de exames bioquímicos. Serão também realizados exames laboratoriais, quando aproximadamente 1,5 a 3,0 mL de sangue serão coletados para a realização de exames de sangue específicos. 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 armazenada pelo pesquisador e os dados 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. Nilton Alves de Rezende, pelo telefone (31) 9978-9545 no horário de 8 às 18 horas, de segunda a sexta-feira, com o pesquisador Márcio Leandro Ribeiro de Souza (31) 9907-7008, 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. Ao participar desse estudo, você ajudará no melhor conhecimento da doença, o que pode facilitar o manejo dos pacientes no futuro.

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

Assinatura do entrevistador

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG): (31) 3409 4592.
Endereço: Avenida Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa – 2 andar – Sala 2005

APENDICE E: Registro Alimentar

CENTRO DE REFERÊNCIA EM

NEUROFIBROMATOSE

DE MINAS GERAIS

PESQUISA REGISTRO ALIMENTAR

Nome do paciente: _____

Instruções para o preenchimento do Registro Alimentar

O objetivo desse Registro Alimentar será o de avaliar a sua alimentação, portanto, é importante que você não modifique a sua alimentação em função do preenchimento de todos os dias. Você deve continuar se alimentando como faz todos os dias, mesmo achando que está correto ou errado. Com esse registro iremos calcular tudo que o que você comeu nesses dias para saber se você atingiu as suas necessidades ou não. Não minta e não invente nada. Nosso objetivo é conhecer a alimentação dos pacientes com Neurofibromatose Tipo 1 de uma forma geral. Não iremos julgar cada um individualmente. Essa pesquisa irá permitir conhecer melhor a doença, buscando melhores tratamentos e qualidade de vida para todos.

Tenha sempre o Registro Alimentar com você para anotar tudo logo após fazer qualquer refeição ou bebida. Leve-o dentro da bolsa ou mochila e anote. Assim você não esquecerá de nada. Assim que comer, anote.

Qualquer tipo de alimento ou bebida consumidos durante o transcorrer do dia deve ser anotado, incluindo cafezinhos, balas, sucos, etc.

Descreva os alimentos consumidos com o maior número de informações possível para que o resultado seja o mais fiel que puder. Escreva as marcas, tamanhos, quantidades, se usou açúcar, adoçante, catchup, ou seja, quanto mais informações você escrever, melhor vai ser o resultado.

O Registro Alimentar é composto por 5 colunas:

- 1) **Horário**: descreva o horário em que o alimento e/ou bebida foi consumido. Exemplo: 16h, 09:25, 12:00, etc.
- 2) **Local**: descrever o local onde foi realizado o consumo. Exemplos: na padaria, em restaurante, em casa, na pizzaria, etc.
- 3) **Preparação**: indicar o tipo de preparação consumido. Exemplos: café com leite e adoçante, banana prata amassada com aveia, salada de tomate com alface, etc.
- 4) **Detalhamento**: Nesse campo você deve descrever com muitos detalhes o tipo de cada alimento consumido anotando um alimento em cada linha.

Exemplo:

Preparação	Detalhamento
Banana prata amassada com aveia e mel	Banana Prata
	Aveia flocos finos
	Mel de abelha

Além disso você também tem que descrever no Detalhamento o tipo de preparação. Exemplo: batata frita palito. E também deve especificar o tipo, sabor e marca de alimentos industrializados. Exemplo: bolacha recheada sabor chocolate marca XXX.

- 5) **Quantidade consumida**: Descreva a quantidade consumida com base nos utensílios utilizados em casa, detalhando as medidas usuais. Exemplo: 2 colheres de sopa cheias, 1 copo de requeijão. Descreva o tamanho das porções consumidas utilizando 3 referências:
Unidade: tamanho pequeno, médio e grande.
Fatias: fina, média e grossa.

Outra questão importante: Você irá anotar esse Registro Alimentar durante 3 dias não consecutivos, ou seja, não pode ser dias seguidos. Você irá anotar dias alternados, sendo necessário 1 dia do final de semana (sábado ou domingo) e outros 2 dias durante a semana (de segunda a sexta-feira). Exemplo: você pode anotar sábado, segunda-feira e quinta-feira.

Verifique o exemplo de Registro Alimentar a seguir para você ter uma idéia de como irá preencher o seu. Lembre-se: você precisa anotar tudo o que você consumir de alimentos e bebida.

Qualquer dúvida que você tiver você pode ligar para o nutricionista Márcio Souza do CRNF-MG pelo telefone (31) 9907-7008 ou pelo e-mail: marcionutricionista@yahoo.com.br

Modelo de Registro Alimentar

PESQUISA REGISTRO ALIMENTAR

Nome do paciente: _____

Data: ____/____/____ Dia da semana: _____ Dia 01

Horário	Local	Preparações	Detalhamento	Quantidade
07h	Em casa	Café com Leite	Café sem açúcar Leite Desnatado marca Itambé	1/3 copo requeijão 2/3 copo requeijão
		Pão com Requeijão	Pão francês Requeijão cremoso marca Itambé	1 unidade 1 colher sobremesa
12h	Em restaurante	Arroz com Feijão	Arroz Branco Feijão Cozido (caldo e grãos)	1 colher de arroz cheia 1 concha pequena
		Frango assado	Sobrecoxa	1 unidade pequena
		Salada de Alface com Tomate	Alface lisa Tomate Óleo para temperar Sal	3 folhas grandes 2 rodela médias 1 colher de chá 1 pitada
		Paçoquinha	Paçoquinha	1 unidade pequena
16h	Na rua	Chocolate	Suflair da Nestlé	1 barra de 50g
19h	Pizzaria	Pizza	Mussarela Atum	1 fatia 1 fatia

Observação: Se você precisar de mais espaço, você pode usar uma outra folha de papel e anotar tudo. Apenas lembre-se de colocar o nome e a data que você anotou no alto da folha. Se tiver dificuldades em preencher esse quadro, não se preocupe. O mais importante é você anotar tudo o que você comeu nesses dias, com os horários e as quantidades.

APENDICE F: Análise de Regressão para Taxa Metabólica de Repouso

GRUPO NF1

Model Summary^f

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics					Durbin-Watson
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change	
1	,885 ^a	,784	,775	223,53127	,784	87,061	1	24	,000	
2	,903 ^b	,816	,800	210,71573	,032	4,008	1	23	,057	
3	,921 ^c	,849	,828	195,32654	,033	4,767	1	22	,040	
4	,921 ^d	,849	,820	199,91828	,000	,001	1	21	,975	
5	,922 ^e	,850	,812	204,00920	,001	,166	1	20	,688	2,208

a. Predictors: (Constant), Massa magra

b. Predictors: (Constant), Massa magra, Peso

c. Predictors: (Constant), Massa magra, Peso, Superfície Corporal

d. Predictors: (Constant), Massa magra, Peso, Superfície Corporal, Massa magra apendicular

e. Predictors: (Constant), Massa magra, Peso, Superfície Corporal, Massa magra apendicular, Massa óssea

f. Dependent Variable: TMR

ANOVA^f

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	4350107,521	1	4350107,521	87,061	,000 ^a
	Residual	1199189,444	24	49966,227		
	Total	5549296,965	25			
2	Regression	4528071,243	2	2264035,622	50,991	,000 ^b
	Residual	1021225,722	23	44401,118		
	Total	5549296,965	25			
3	Regression	4709942,946	3	1569980,982	41,150	,000 ^c
	Residual	839354,019	22	38152,455		
	Total	5549296,965	25			
4	Regression	4709983,253	4	1177495,813	29,461	,000 ^d
	Residual	839313,713	21	39967,320		
	Total	5549296,965	25			
5	Regression	4716901,909	5	943380,382	22,667	,000 ^e
	Residual	832395,057	20	41619,753		
	Total	5549296,965	25			

a. Predictors: (Constant), Massa magra

b. Predictors: (Constant), Massa magra, Peso

c. Predictors: (Constant), Massa magra, Peso, Superfície Corporal

d. Predictors: (Constant), Massa magra, Peso, Superfície Corporal, Massa magra apendicular

e. Predictors: (Constant), Massa magra, Peso, Superfície Corporal, Massa magra apendicular, Massa óssea

f. Dependent Variable: TMR

Residuals Statistics^a

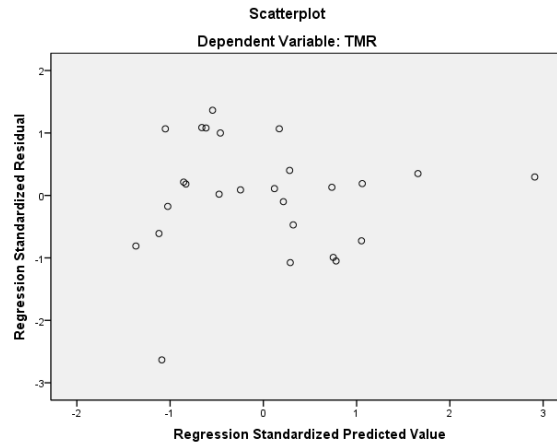
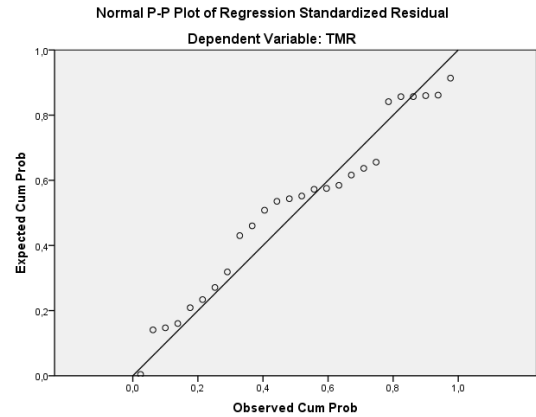
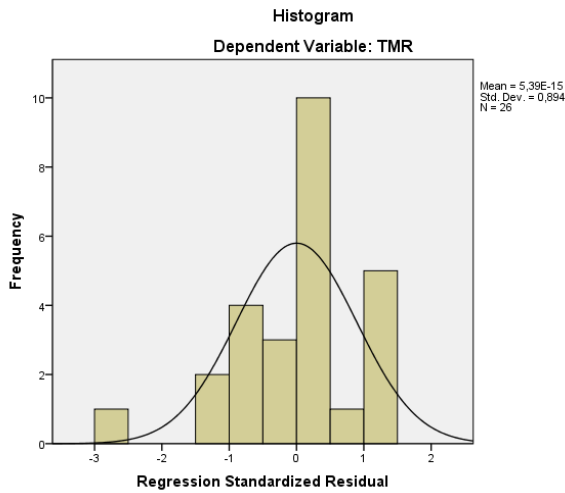
	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	1040,2625	2897,9189	1633,9131	434,36860	26
Residual	-537,17651	278,29999	,00000	182,47137	26
Std. Predicted Value	-1,367	2,910	,000	1,000	26
Std. Residual	-2,633	1,364	,000	,894	26

a. Dependent Variable: TMR

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
1	(Constant)	112,839	168,811		,668	,510	-235,569	461,247		
	Massa magra	37,566	4,026	,885	9,331	,000	29,257	45,876	1,000	1,000
2	(Constant)	28,954	164,556		,176	,862	-311,457	369,364		
	Massa magra	23,519	7,977	,554	2,948	,007	7,017	40,021	,226	4,418
	Peso	10,436	5,213	,376	2,002	,057	-,347	21,220	,226	4,418
3	(Constant)	1710,421	785,096		2,179	,040	82,231	3338,611		
	Massa magra	41,109	10,936	,969	3,759	,001	18,430	63,788	,104	9,662
	Peso	31,100	10,626	1,122	2,927	,008	9,062	53,137	,047	21,366
	Superficie Corporal	-2233,919	1023,166	-1,142	-2,183	,040	-4355,836	-112,003	,025	39,776
4	(Constant)	1716,586	826,673		2,076	,050	-2,575	3435,747		
	Massa magra	40,332	26,913	,951	1,499	,149	-15,637	96,300	,018	55,863
	Peso	31,226	11,580	1,126	2,697	,014	7,144	55,308	,041	24,220
	Superficie Corporal	-2239,364	1061,163	-1,145	-2,110	,047	-4446,174	-32,555	,024	40,842
	Massa magra apendicular	1,493	47,021	,017	,032	,975	-96,292	99,279	,025	40,684
5	(Constant)	1925,583	987,117		1,951	,065	-133,508	3984,673		
	Massa magra	39,296	27,581	,926	1,425	,170	-18,237	96,829	,018	56,341
	Peso	33,850	13,456	1,221	2,516	,021	5,782	61,918	,032	31,404
	Superficie Corporal	-2578,550	1365,539	-1,318	-1,888	,074	-5427,014	269,915	,015	64,947
	Massa magra apendicular	2,617	48,062	,030	,054	,957	-97,639	102,873	,024	40,818
	Massa óssea	102,956	252,517	,102	,408	,688	-423,786	629,698	,120	8,301

a. Dependent Variable: TMR



GRUPO CONTROLE

Model Summary^f

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics					Durbin-Watson
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change	
1	,855 ^a	,731	,720	237,81617	,731	65,288	1	24	,000	
2	,861 ^b	,741	,718	238,57719	,010	,847	1	23	,367	
3	,862 ^c	,742	,707	243,21488	,002	,131	1	22	,721	
4	,866 ^d	,751	,703	244,91635	,008	,695	1	21	,414	
5	,869 ^e	,755	,693	248,87070	,004	,338	1	20	,568	1,709

a. Predictors: (Constant), Massa magra

b. Predictors: (Constant), Massa magra, Peso

c. Predictors: (Constant), Massa magra, Peso, Superfície Corporal

d. Predictors: (Constant), Massa magra, Peso, Superfície Corporal, Massa Magra Apendicular

e. Predictors: (Constant), Massa magra, Peso, Superfície Corporal, Massa Magra Apendicular, Massa óssea

f. Dependent Variable: TMR

ANOVA^f

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	3692441,792	1	3692441,792	65,288	,000 ^a
	Residual	1357356,781	24	56556,533		
	Total	5049798,573	25			
2	Regression	3740659,806	2	1870329,903	32,859	,000 ^b
	Residual	1309138,767	23	56919,077		
	Total	5049798,573	25			
3	Regression	3748422,112	3	1249474,037	21,123	,000 ^c
	Residual	1301376,461	22	59153,475		
	Total	5049798,573	25			
4	Regression	3790134,171	4	947533,543	15,796	,000 ^d
	Residual	1259664,402	21	59984,019		
	Total	5049798,573	25			
5	Regression	3811066,082	5	762213,216	12,306	,000 ^e
	Residual	1238732,491	20	61936,625		
	Total	5049798,573	25			

a. Predictors: (Constant), Massa magra

b. Predictors: (Constant), Massa magra, Peso

c. Predictors: (Constant), Massa magra, Peso, Superfície Corporal

d. Predictors: (Constant), Massa magra, Peso, Superfície Corporal, Massa Magra Apendicular

e. Predictors: (Constant), Massa magra, Peso, Superfície Corporal, Massa Magra Apendicular, Massa óssea

f. Dependent Variable: TMR

Residuals Statistics^a

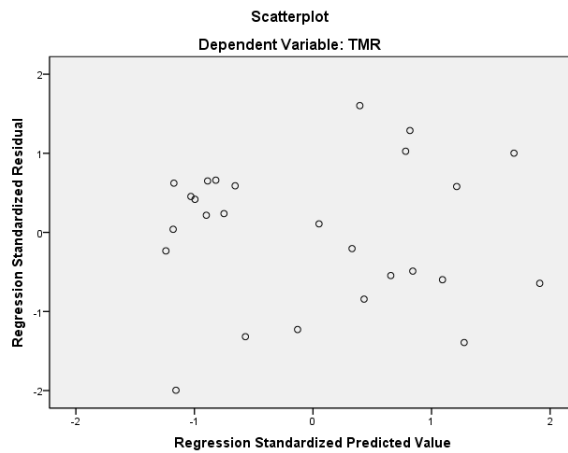
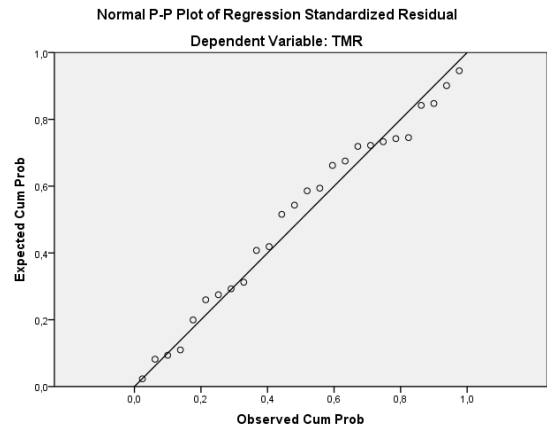
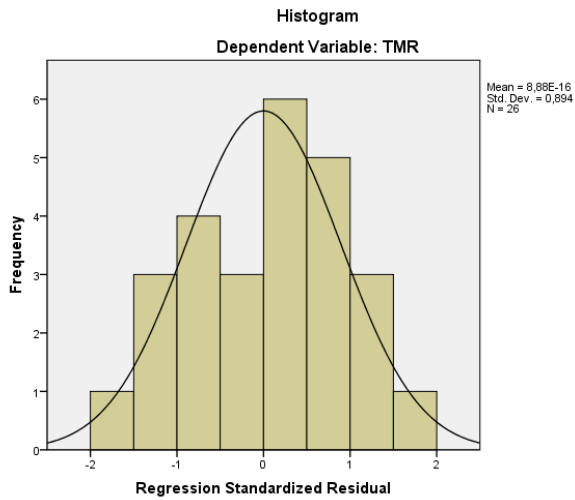
	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	1120,7485	2352,0669	1605,2362	390,43904	26
Residual	-496,73154	398,87885	,00000	222,59672	26
Std. Predicted Value	-1,241	1,913	,000	1,000	26
Std. Residual	-1,996	1,603	,000	,894	26

a. Dependent Variable: TMR

Coefficients^a

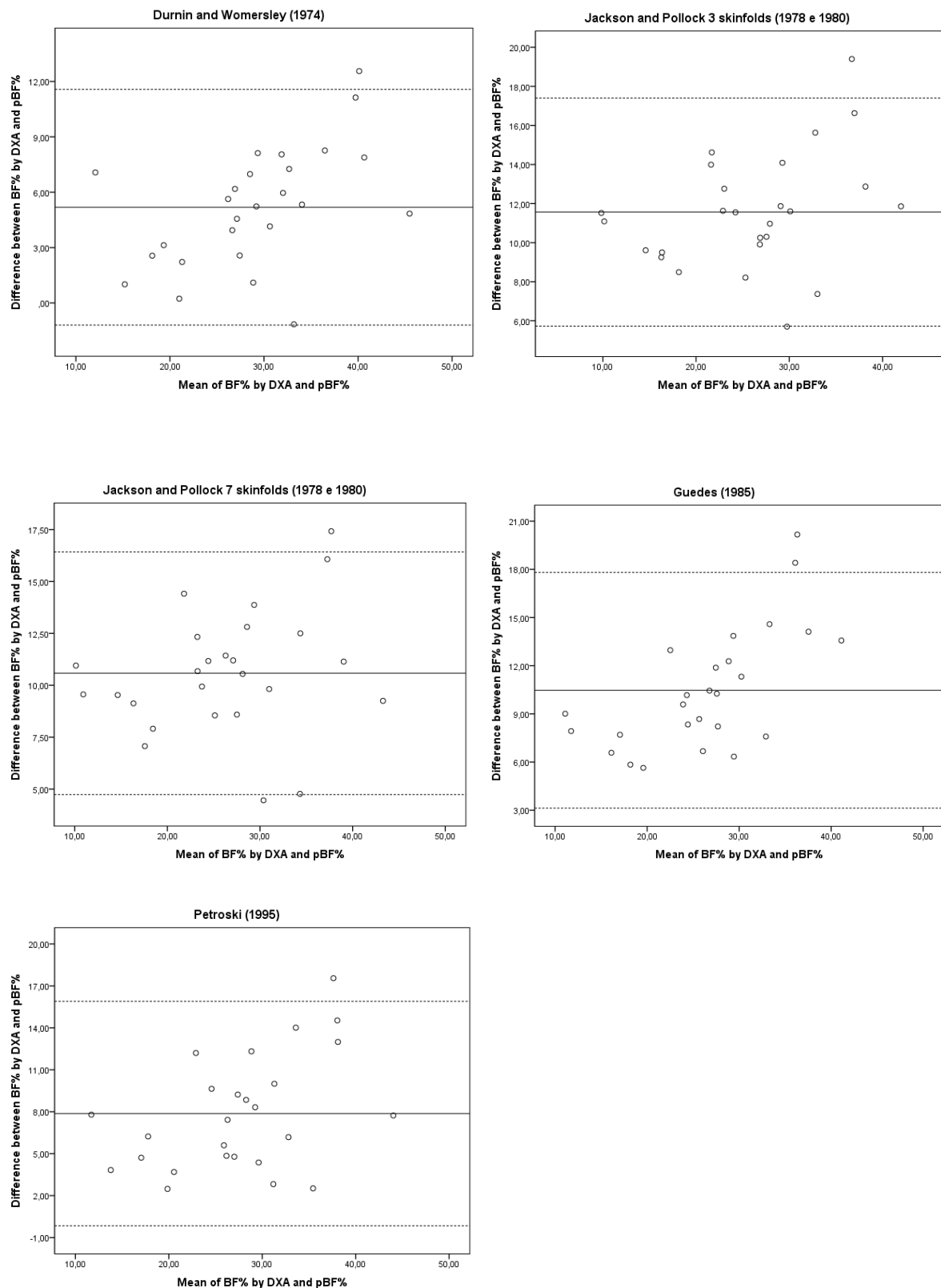
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
1	(Constant)	-36,198	208,431		-,174	,864	-466,379	393,983		
	Massa magra	36,806	4,555	,855	8,080	,000	27,405	46,207	1,000	1,000
2	(Constant)	69,467	238,541		-,291	,773	-423,993	562,926		
	Massa magra	43,486	8,576	1,010	5,070	,000	25,744	61,227	,284	3,522
	Peso	-5,842	6,347	-,183	-,920	,367	-18,973	7,288	,284	3,522
3	(Constant)	-245,135	901,876		-,272	,788	-2115,512	1625,242		
	Massa magra	42,494	9,161	,987	4,638	,000	23,495	61,494	,259	3,867
	Peso	-10,998	15,635	-,345	-,703	,489	-43,424	21,428	,049	20,565
	Superfície Corporal	401,854	1109,336	,186	,362	,721	-1898,768	2702,477	,044	22,493
4	(Constant)	-142,175	916,540		-,155	,878	-2048,225	1763,874		
	Massa magra	74,833	39,863	1,739	1,877	,074	-8,066	157,732	,014	72,206
	Peso	-12,657	15,870	-,397	-,798	,434	-45,660	20,347	,048	20,893
	Superfície Corporal	260,498	1129,885	,121	,231	,820	-2089,227	2610,222	,043	23,011
	Massa Magra Apendicular	-58,548	70,209	-,660	-,834	,414	-204,556	87,461	,019	52,736
5	(Constant)	-121,217	932,036		-,130	,898	-2065,410	1822,975		
	Massa magra	78,972	41,127	1,835	1,920	,069	-6,818	164,762	,013	74,437
	Peso	-12,125	16,152	-,381	-,751	,462	-45,818	21,568	,048	20,961
	Superfície Corporal	110,918	1176,606	,051	,094	,926	-2343,438	2565,275	,041	24,167
	Massa Magra Apendicular	-74,452	76,409	-,839	-,974	,342	-233,839	84,934	,017	60,491
	Massa óssea	150,298	258,537	,144	,581	,568	-389,001	689,597	,199	5,026

a. Dependent Variable: TMR

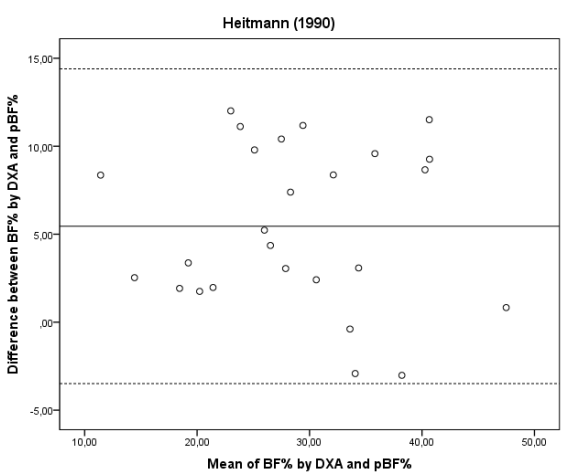
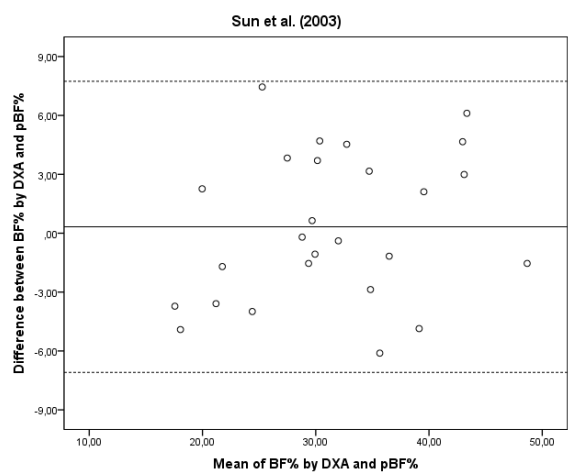
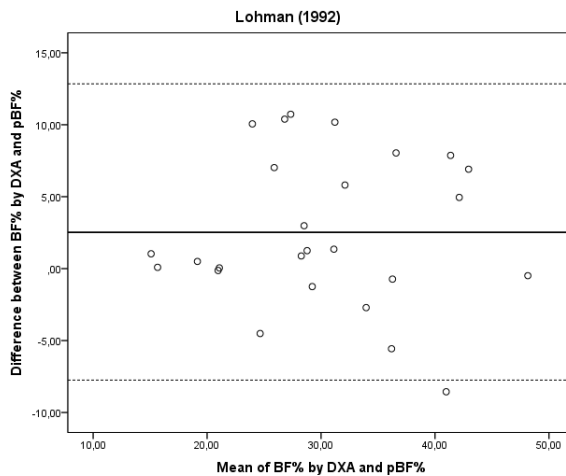
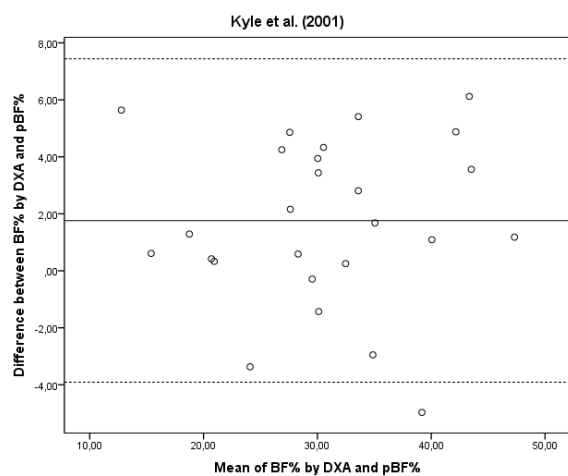


APENDICE G: Gráficos Bland e Altman para métodos de avaliação do percentual de gordura, comparando os valores das equações preditivas com o valor obtido na DXA

DOBRAS CUTANEAS

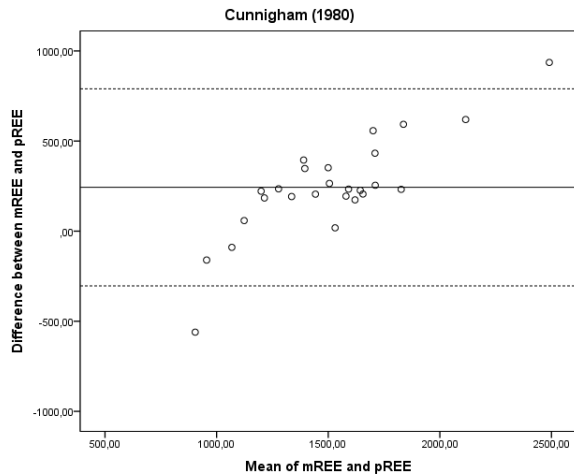
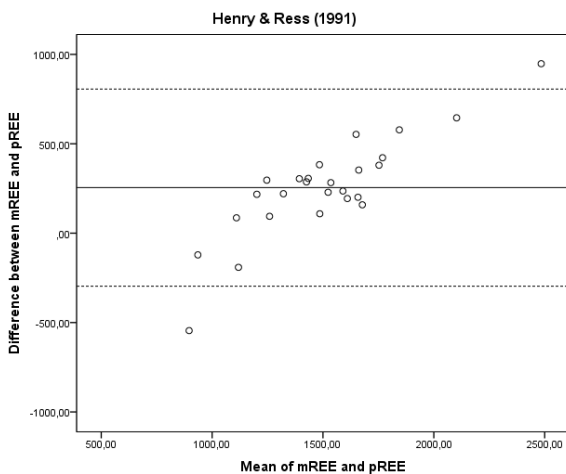
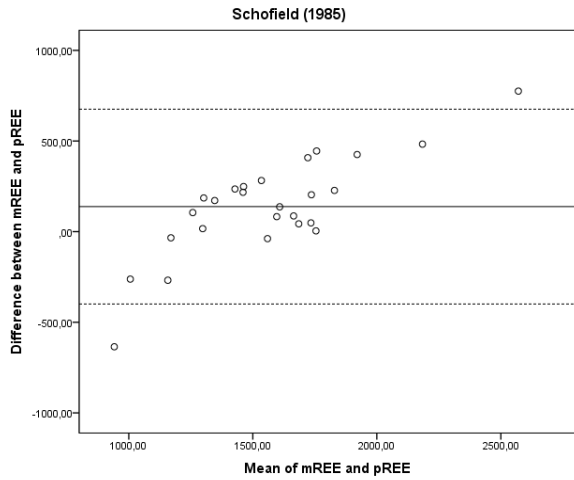
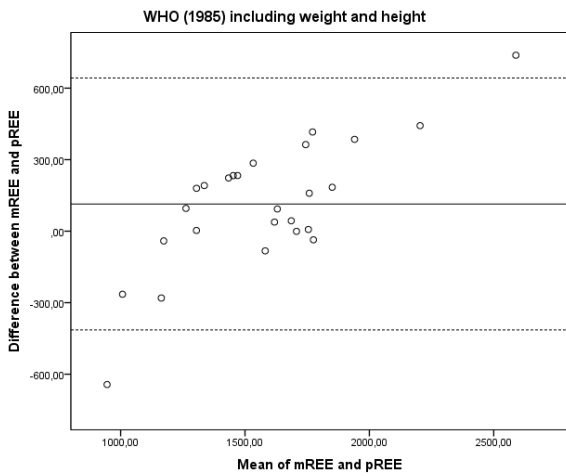
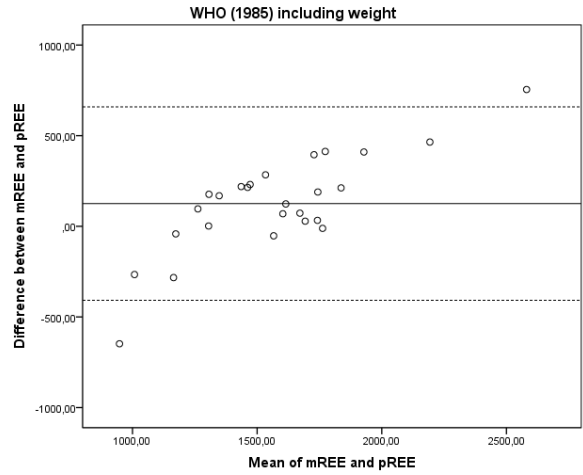
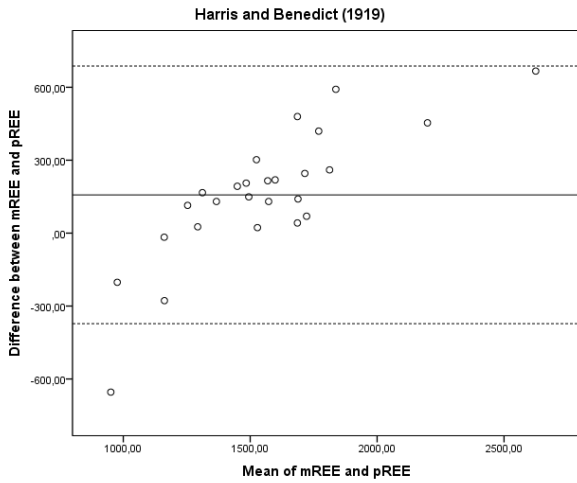


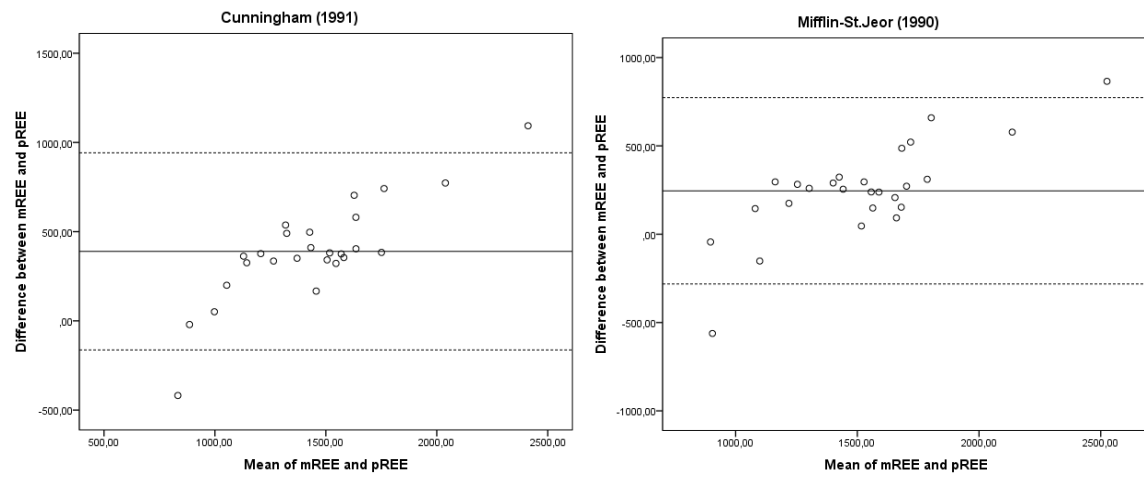
BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA



Legenda: **BF% by DXA**: body fat percentage by DXA (percentual de gordura obtido na DXA); **pBF%**: predicted body fat percentage (percentual de gordura das equações preditivas)

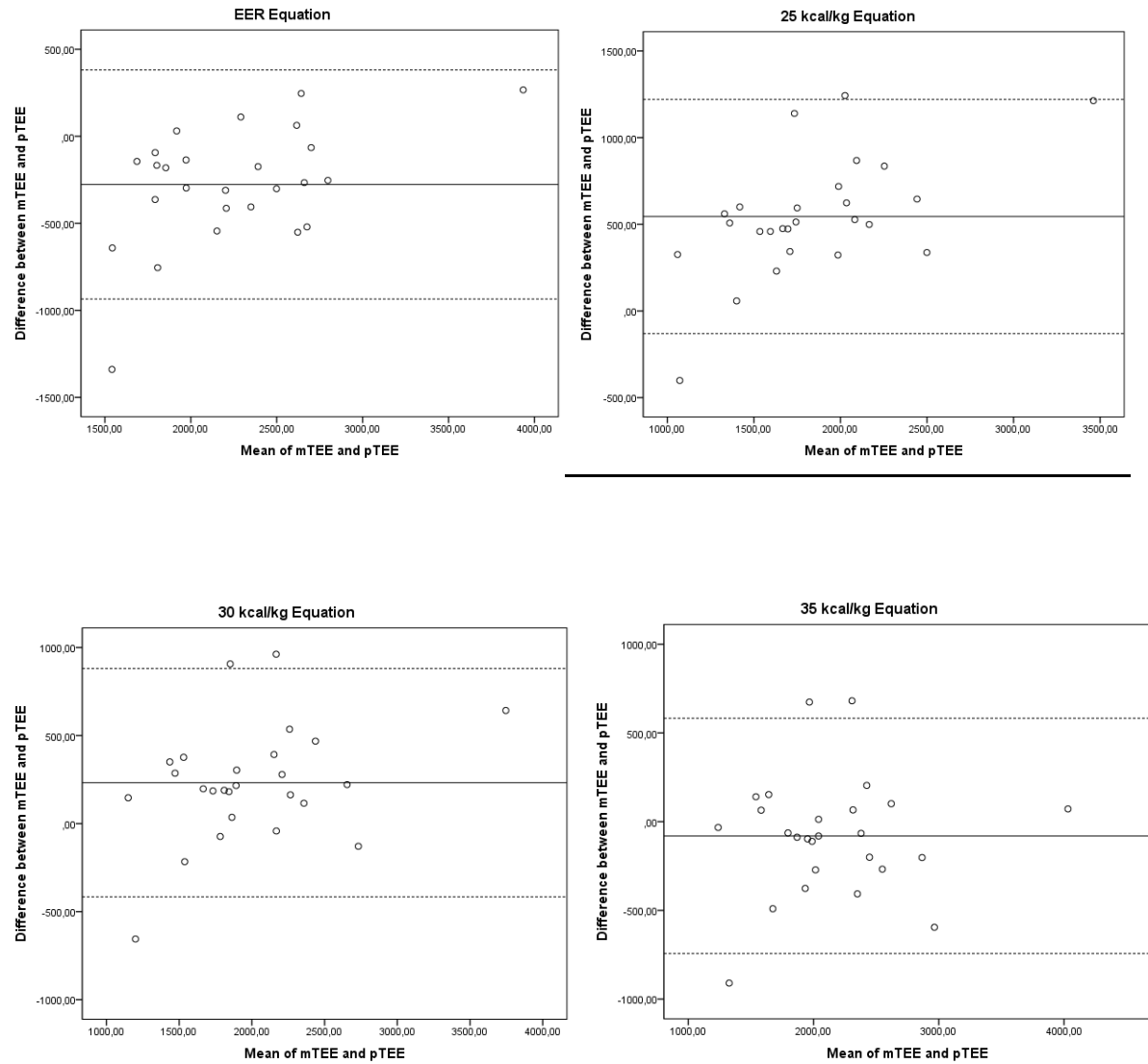
APENDICE H: Gráficos Bland e Altman para métodos de avaliação do GER, comparando os valores das equações preditivas com o valor obtido na calorimetria indireta





Legenda: **mREE**: measured Resting Energy Expenditure (GER da calorimetria); **pREE**: predicted resting energy expenditure (GER das equações preditivas)

APENDICE I: Gráficos Bland e Altman para métodos de avaliação do GET, comparando os valores das equações preditivas com o valor calculado nesse estudo



Legenda: **mTEE**: measured Total Energy Expenditure (GET calculado para esse estudo); **pTEE**: predicted total energy expenditure (GET das equações preditivas)