



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**PRISCILA DA SILVA MENDONÇA**

**RELAÇÃO ENTRE ESTADO NUTRICIONAL, SÍNDROME  
METABÓLICA, NÍVEL SÉRICO DE LEPTINA E POLIMORFISMOS  
DO GENE *LEP* EM PACIENTES COM SÍNDROME  
MIELODISPLÁSICA**

**FORTALEZA**

**2020**

PRISCILA DA SILVA MENDONÇA

**RELAÇÃO ENTRE ESTADO NUTRICIONAL, SÍNDROME METABÓLICA,  
NÍVEL SÉRICO DE LEPTINA E POLIMORFISMOS DO GENE *LEP* EM  
PACIENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Sílvia Maria Meira Magalhães.

Coorientador: Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins.

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

M496r Mendonça, Priscila da Silva.  
RELAÇÃO ENTRE ESTADO NUTRICIONAL, SÍNDROME METABÓLICA, NÍVEL SÉRICO DE LEPTINA E POLIMORFISMOS DO GENE LEP EM PACIENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA / Priscila da Silva Mendonça. – 2020.  
154 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2020.

Orientação: Profa. Dra. Sílvia Maria Meira Magalhães.

Coorientação: Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins.

1. neoplasias. 2. síndrome mielodisplásica. 3. deficiências nutricionais. 4. doenças crônicas. 5. leptina. I. Título.

---

CDD 610

PRISCILA DA SILVA MENDONÇA

**RELAÇÃO ENTRE ESTADO NUTRICIONAL, SÍNDROME METABÓLICA,  
NÍVEL SÉRICO DE LEPTINA E POLIMORFISMOS DO GENE *LEP* EM  
PACIENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Aprovada em: 31 / 01 / 2020.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dra. Sílvia Maria Meira Magalhães (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Ronald Feitosa Pinheiro  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Roberto César Pereira Lima Júnior  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dra. Helena Alves de Carvalho Sampaio  
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

---

Prof. Dra. Fernanda Maria Machado Maia  
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

*“Educação não transforma o mundo. Educação muda as pessoas. Pessoas transformam o mundo.”*

Paulo Freire, patrono da educação brasileira.

Dedico este trabalho a Deus, aos meus pais e a todos que lutaram e sofreram  
em defesa das Universidades Públicas brasileiras.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me conceder forças e serenidade durante esse grande desafio.

Aos meus pais e irmão, pelo apoio e dedicação irrestrita em todas as etapas da minha vida. Ao meu marido, pelo amor, compreensão e apoio nos momentos difíceis.

Aos pacientes e cuidadores pela disponibilidade de participar dessa pesquisa.

À querida professora Dra. Sílvia Magalhães, por ter me dado a oportunidade de ter sido sua aluna. Agradeço pela paciência e dedicação durante esses anos sob sua orientação. Agradeço ainda por ter me estimulado a estudar inglês.

Aos membros da banca pelo tempo despendido na avaliação dessa tese e pelas valiosas contribuições.

Faço um agradecimento especial ao professor Dr. Ronald Pinheiro, pelo auxílio e orientação durante todas as etapas desse projeto. Sua ajuda foi essencial para os bons resultados dessa tese.

À professora Dra. Helena Sampaio pelo auxílio e orientação sobre avaliação nutricional.

À professora Dra. Fernanda Maia, minha orientadora de iniciação científica e de mestrado, por sua amizade e por ter inserido os primeiros passos da pesquisa em minha vida.

Ao professor Dr. Roberto César e aos membros do LAFICA, pela disponibilidade de seu laboratório e de tempo no acompanhamento das análises.

Ao professor Dr. Howard Lopes, pela disponibilidade durante a realização do meu projeto, em especial, pela orientação nas análises e discussão sobre biologia molecular.

À minha querida amiga de pós-graduação Patrícia Aguiar pelo companheirismo durante esses quatro anos. Você foi um presente de Deus em minha vida.

À Anacélia Mota, pelo auxílio nas análises de ELISA e pelos momentos de amizade e apoio.

Aos membros do Laboratório de Citogenômica do Câncer, pelo auxílio e coleguismo em diversos momentos desse trabalho.

Às minhas companheiras de trabalho do Hospital Universitário Walter Cantídio / UFC, pela amizade, torcida e apoio durante o tempo que estive afastada para a finalização do doutorado.

À Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares / HUWC-UFC, pela concessão de licença parcial para realização dessa capacitação nos últimos meses.

À Universidade Estadual do Ceará e à Universidade Federal do Ceará por terem sido duas grandes escolas, que possibilitaram formação de qualidade a mim e a tantos outros pesquisadores. Agradeço ainda, aos que lutaram e sofreram em defesa dessas e de outras Universidades públicas.

Por último, agradeço aos grandes professores que passaram pela minha vida. Obrigada pela educação libertadora, formação do pensamento crítico e exemplo de amor e dedicação à ciência e à educação.



## RESUMO

**Introdução:** As síndromes mielodisplásicas (SMD) compreendem um grupo heterogêneo de malignidades hematológicas, caracterizado por citopenias periféricas e displasias na medula óssea. A prevalência é maior entre idosos que comumente apresentam número elevado de comorbidades, um importante fator prognóstico negativo. Fatores nutricionais como, a baixa ingestão de nutrientes antioxidantes, obesidade, síndrome metabólica (MetS) e excesso de leptina sérica são associados ao surgimento do câncer. **Objetivo:** Avaliar a relação entre estado nutricional, síndrome metabólica, nível sérico de leptina e polimorfismos do gene *LEP* em pacientes com SMD. **Material e Métodos:** Trata-se de um estudo transversal realizado com 102 pacientes com SMD e 102 controles pareados em sexo e idade. O recrutamento dos pacientes foi feito no ambulatório de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio. Foram investigadas características demográficas e clínicas, presença de comorbidades, além de variáveis antropométricas (peso, altura, dobras cutâneas, circunferências), de fragilidade e força de preensão manual, de consumo alimentar, de avaliação laboratorial (hemograma, perfil lipídico, albumina e leptina sérica) e análise genética (polimorfismos -2548GA/rs7799039 e A19G/rs2167270 do gene *LEP*). **Resultados:** A idade média dos pacientes com SMD foi 72,07 ±11,63 anos. A maioria dos casos era do gênero feminino e apresentavam baixo risco de progressão da doença. As comorbidades mais prevalentes entre os pacientes foram: hipertensão arterial sistêmica (65,6%), MetS (41,8%), diabetes (35,3%) e cardiopatias (26,5%). Foi observada uma importante associação entre doenças coronarianas e MetS com dependência transfusional ( $p < 0,05$ ). Observou-se ainda, elevada prevalência de comprometimento nutricional desses pacientes, através da avaliação de parâmetros como, escala de fragilidade, circunferência da panturrilha, força de preensão manual e níveis plasmáticos de albumina quando comparados ao grupo controle. Por outro lado, pacientes com SMD apresentaram significativamente maior consumo de calorias, carboidratos e gorduras em relação aos controles ( $p < 0,05$ ). Adicionalmente, encontrou-se elevada prevalência de inadequação da ingestão da maioria dos micronutrientes. A maioria dos pacientes apresentavam sobrepeso ou obesidade (60,8%) de acordo com o IMC. Elevada circunferência da cintura (CC) e elevada relação cintura quadril (RCQ) foram significativamente superior no grupo SMD ( $p = 0,035$  e  $p < 0,001$ , respectivamente). Assim como, os níveis séricos de leptina foram superiores entre os casos com SMD ( $p = 0,030$ ). Houve correlação positiva significativa entre os níveis séricos de leptina e os valores: de IMC ( $r = 0,264$ ,  $p = 0,025$ ), de CC ( $r = 0,235$ ,  $p = 0,047$ ) e de percentual de gordura corporal ( $r = 0,373$ ,  $p = 0,001$ ). Encontrou-se associação significativa do genótipo AA (mutante) do polimorfismo -2548GA (rs7799039) com o gênero masculino e com o excesso de blastos ( $\geq 5\%$ ) e do genótipo GG (selvagem)

com menor razão de chance de possuírem MetS. Por outro lado, pacientes do genótipo GG (mutante) do polimorfismo A19G (rs2167270) tiveram redução da chance de sobrecarga de ferro. Em contrapartida, pacientes com genótipo AA (selvagem) desse polimorfismo apresentaram maior chance de possuírem maior número de citopenias periféricas e de maior pontuação do escore MDS-CI. **Conclusão:** Os resultados desse estudo demonstram a importância de uma avaliação abrangente e sistemática nos pacientes com SMD, a fim de identificar e controlar precocemente fatores não-hematológicos, tais como fragilidade, desnutrição, obesidade, MetS e outras comorbidades, adicionando a dosagem de leptina e a avaliação do gene *LEP* que se apresentaram como marcadores de impacto negativo no prognóstico desses pacientes. Recomenda-se, como medida de ação para o controle desses fatores, uma intervenção nutricional para modificação no padrão alimentar, visto que houve elevada prevalência de inadequação na ingestão de nutrientes.

**Palavras-chave:** neoplasias, síndrome mielodisplásica, deficiências nutricionais, obesidade, doenças crônicas, leptina.

## ABSTRACT

**Introduction:** Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of hematological malignancies, characterized by peripheral cytopenias and bone marrow dysplasia. MDS is more prevalent among older who commonly have a higher number of comorbidities, an important negative prognostic factor. Nutritional factors such as lower intake of antioxidant nutrients, obesity, metabolic syndrome (MetS) and higher serum leptin are associated with genesis of cancer. **Objective:** Evaluation of possible relationship between nutritional status, metabolic syndrome, serum leptin and *LEP* gene polymorphisms in patients with MDS. **Material and Methods:** In our cross-sectional study, 102 patients with MDS and 102 controls matched for sex and age were evaluated at the Hematologic Service from the Hospital Universitário Walter Cantídio. Demographic and clinical characteristics, comorbidities, anthropometric data (weight, height, skin folds, circumferences), frailty and handgrip strength, food intake, blood measurements (blood count, lipid profile, serum albumin, and leptin) were investigated, and genetic analysis performed (polymorphisms -2548GA / rs7799039 and A19G / rs2167270 of the *LEP* gene). **Results:** The mean age of patients with MDS was  $72.07 \pm 11.63$  years. Most patients were female and classified as lower-risk disease. The more prevalent comorbidities among patients were: systemic arterial hypertension (65.6%), MetS (41.8%), diabetes (35.3%) and heart diseases (26.5%). An important association was observed between coronary heart disease and MetS with transfusion dependence ( $p < 0.05$ ). It was observed a high prevalence of nutritional impairment in these patients, through the evaluation of parameters as frailty scale, calf circumference, handgrip strength, and plasma albumin when compared to the control group. On the other hand, patients with MDS had a significantly higher intake of calories, carbohydrates, and fats than controls ( $p < 0.05$ ). Additionally, a high prevalence of inadequate intake of micronutrients was found. Most patients were overweight or obese (60.8%) according to BMI. High waist circumference (WC) and high waist-to-hip ratio (WHR) were significantly higher in the MDS group ( $p = 0.035$  and  $p < 0.001$ , respectively). Serum leptin levels were higher among cases with MDS ( $p = 0.030$ ). There was a significant positive correlation between serum leptin and BMI ( $r = 0.264$ ,  $p = 0.025$ ), WC ( $r = 0.235$ ,  $p = 0.047$ ) and body fat percentage ( $r = 0.373$ ,  $p = 0.001$ ). A significant association was found between the AA (mutant) genotype of the -2548GA polymorphism (rs7799039) with excess of blasts ( $\geq 5\%$ ) and GG (wild) genotype with a lower chance of having MetS. On the other hand, patients with the GG (mutant) genotype of the A19G polymorphism (rs2167270) had a reduced chance of iron overload. In contrast, patients with AA (wild) genotype of this polymorphism were more likely to have a greater number of peripheral cytopenias and a higher MDS-CI score. **Conclusion:** The results of

this study demonstrated the importance of systematic evaluation in patients with MDS, in order to identify and control non-hematological factors, such as frailty, malnutrition, obesity, MetS, and other comorbidities, adding leptin and the evaluation of the *LEP* gene, as markers of negative prognosis of these patients. A nutritional intervention to change the dietary pattern is recommended, since a high prevalence of inadequate nutrient intake and nutritional impairment were demonstrated.

**Keywords:** neoplasms, myelodysplastic syndrome, nutritional deficiencies, obesity, chronic diseases, leptin.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	– Modelo da gênese e progressão da SMD .....	24
<b>Figura 2</b>	– Caracterização ilustrativa da síndrome metabólica.....	34
<b>Figura 3</b>	– Representação ilustrativa do microambiente da medula óssea.....	44
<b>Figura 4</b>	– Estrutura e posição de dois polimorfismos do gene da leptina.....	53

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b>	Prevalência de comorbidades em pacientes com SMD e controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.....	69
<b>Gráfico 2</b>	Prevalência de inadequação do consumo habitual de macronutrientes, fibras e ácidos graxos, de acordo com pontos de cortes estabelecidos, entre pacientes com SMD e controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.....	71
<b>Gráfico 3</b>	Prevalência de inadequação do consumo habitual de vitaminas, de acordo com pontos de cortes estabelecidos, entre pacientes com SMD e controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.....	72
<b>Gráfico 4</b>	Prevalência de inadequação do consumo habitual de minerais, de acordo com pontos de cortes estabelecidos, entre pacientes com SMD e controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.....	73
<b>Gráfico 5</b>	Comparação da estratificação do estado nutricional, de acordo com o IMC dos pacientes com SMD e controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.....	76
<b>Gráfico 6</b>	Comparação da prevalência de inadequação nutricional do %GC, CC, RCQ, CP e FPM, de acordo com pontos de cortes estabelecidos, dos pacientes com SMD e controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.....	77
<b>Gráfico 7</b>	Estratificação de risco nutricional segundo a mini avaliação nutricional dos pacientes com SMD e controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.....	78
<b>Gráfico 8</b>	Estratificação do grau de fragilidade dos pacientes com SMD, de	79

acordo com a *Clinical Frailty Scale*, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.....

**Gráfico 9** Comparação dos níveis séricos de leptina entre o grupo SMD e o grupo controle, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil..... 80

**Gráfico 10** Correlação entre leptina sérica e parâmetros antropométricos em pacientes com SMD, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil..... 81

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características clínicas e demográficas dos pacientes com síndrome mielodisplásica (n= 102), Fortaleza, Ceará, 2016-2017.....	67
<b>Tabela 2</b>	Comparação entre a ingestão alimentar habitual dos pacientes com SMD e dos controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.....	74
<b>Tabela 3</b>	Parâmetros antropométricos, bioquímicos e de força dos pacientes com SMD e dos controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.....	77
<b>Tabela 4</b>	Comparação de valores dos de leptina de acordo com variáveis clínicas dos pacientes com SMD, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.....	82
<b>Tabela 5</b>	Genótipos, distribuição alélica e equilíbrio de Hardy-Weinberg nos grupos casos e controles para o SNP rs7799039 do gene <i>LEP</i> , Fortaleza, Ceará, Brasil.....	85
<b>Tabela 6</b>	Associação da frequência gênica do SNP rs7799039 do gene <i>LEP</i> entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=92), modelo distribuição genotípica.....	86
<b>Tabela 7</b>	Associação da frequência gênica do SNP rs7799039 do gene <i>LEP</i> entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=92), modelo recessivo.....	88
<b>Tabela 8</b>	Associação da frequência gênica do SNP rs7799039 do gene <i>LEP</i> entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=92), modelo dominante.....	90
<b>Tabela 9</b>	Comparação de variáveis clínicas e bioquímicas de acordo com a frequência gênica do SNP rs7799039 do gene <i>LEP</i> (n=92), modelo distribuição genotípica.....	91
<b>Tabela 10</b>	Comparação de variáveis clínicas e bioquímicas de acordo com a frequência gênica do SNP rs7799039 do gene <i>LEP</i> (n=92), modelo recessivo.....	93



<b>Tabela 11</b>	Comparação de variáveis clínicas e bioquímicas de acordo com a frequência gênica do SNP rs7799039 do gene <i>LEP</i> (n=92), modelo dominante.....	94
<b>Tabela 12</b>	Genótipos, distribuição alélica e equilíbrio de Hardy-Weinberg nos grupos casos e controles para o SNP rs2167270 do gene <i>LEP</i> , Fortaleza, Ceará, Brasil (n=91) .....	95
<b>Tabela 13</b>	Associação da frequência gênica do SNP rs2167270 do gene <i>LEP</i> entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=91), modelo distribuição genotípica.....	97
<b>Tabela 14</b>	Associação da frequência gênica do SNP rs2167270 do gene <i>LEP</i> entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=91), modelo dominante.....	99
<b>Tabela 15</b>	Associação da frequência gênica do SNP rs2167270 do gene <i>LEP</i> entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=91), modelo recessivo.....	101
<b>Tabela 16</b>	Comparação de variáveis clínicas e bioquímicas de acordo com a frequência gênica do SNP rs2167270 do gene <i>LEP</i> (n=91), modelo distribuição genotípica.....	103
<b>Tabela 17</b>	Comparação de variáveis clínicas e bioquímicas de acordo com a frequência gênica do SNP rs2167270 do gene <i>LEP</i> (n=91), modelo dominante.....	104
<b>Tabela 18</b>	Comparação de variáveis clínicas e bioquímicas de acordo com a frequência gênica do SNP rs2167270 do gene <i>LEP</i> (n=91), modelo recessivo.....	105

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Associação Americana de Diabetes
CFS	<i>Clinical Frailty Scale</i>
CHIP	Hematopoese Clonal de Potencial Indeterminado
CTH	Célula-Tronco Hematopoética
CTM	Célula-Tronco Mesenquimal
DCNT	Doenças Crônicas não Transmissíveis
DCV	Doença Cardio-Vascular
DM	Diabetes Mellitus
DPC	Desnutrição Protéico-Calórica
EUA	Estados Unidos da América
FAB	Grupo Cooperativo Franco-Americano-Britânico
G-CSF	Factor Estimulador de Colônias de Granulócitos
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IGF-1	Hormônio de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1
IMC	Índice de Massa Corporal
IPSS	Sistema Internacional de Score Prognóstico
LDH	Lactato Desidrogenase
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LMMC	Leucemia Mielomonocítica Crônica
MAN	Mini-Avaliação Nutricional
MDS-CI	Myelodysplastic Syndrome-specific Comorbidity Index
MetS	Síndrome Metabólica
MO	Medula Óssea
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
SMD	Síndrome Mielodisplásica
SMD/NMP	SMD/ Neoplasia Mieloproliferativa
SMD-DU	SMD com Displasia em Única Linhagem
SMD-DM	SMD com Displasia em Múltiplas Linhagens
SMD-SA-DU	SMD com Sideroblastos em Anel com Displasia em Única Linhagem

SMD-SA-DM	SMD com Sideroblastos em Anel com Displasia em Múltiplas Linhagens
SMD-EB1	SMD com Excesso de Blastos 1
SMD-EB2	SMD com Excesso de Blastos 2
SMD –I	SMD Inclassificável
TAB	Tecido Adiposo Branco
TAM	Tecido Adiposo Marrom
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
t-SMD	SMD Relacionada à Terapia
VGEF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
WPSS	<i>WHO-classification based Prognostic Scoring System</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
®	Marca Registrada
g	Gramma
Kg	Kilograma
mg	Miligrama
Hg	Mercúrio
m <sup>2</sup>	Metro Quadrado
cm	Centímetro
dL	Decilitro
Σ	Somatório
Log <sup>10</sup>	Logarítimo na Base 10

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	23
1.1	SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS (SMD) .....	23
1.1.1	Aspectos gerais .....	23
1.1.2	Epidemiologia .....	25
1.1.3	Patogênese .....	26
1.1.4	Diagnóstico .....	27
1.1.5	Classificação .....	28
1.1.6	Prognóstico: os diversos escores prognósticos .....	30
1.1.7	Índice de comorbidades específico para SMD .....	31
1.2	COMORBIDADES E SMD .....	32
1.3	SÍNDROME METABÓLICA .....	34
1.4	NUTRIÇÃO E CÂNCER .....	35
1.4.1	Nutrientes .....	36
1.4.2	Adiposidade .....	42
1.5	NUTRIÇÃO E SMD .....	44
1.5.1	Impacto do Sobrepeso e Obesidade na SMD .....	45
1.5.2	Impacto da Desnutrição na SMD .....	46
1.6	FRAGILIDADE E SMD .....	47
1.7	LEPTINA .....	48
1.8	GENE DA LEPTINA .....	50
1.8.1	Polimorfismo G2548A (rs7799039) .....	51
1.8.2	Polimorfismo A19G (rs2167270) .....	52
<b>2</b>	<b>HIPÓTESES</b> .....	54
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	55
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	56
4.1	Tipo de estudo e casuística .....	56
4.2	Aspectos éticos .....	56
4.3	Variáveis estudadas .....	57

4.4	Antropometria .....	57
4.5	Polifarmácia, dependência transfusional e sobrecarga de ferro .....	59
4.6	Fragilidade .....	59
4.7	Força muscular .....	59
4.8	Mini avaliação nutricional .....	60
4.9	Avaliação do consumo alimentar .....	60
4.10	Coleta de sangue e preparação das amostras .....	61
4.11	Hemograma e perfil bioquímico .....	61
4.12	Determinação de leptina .....	62
4.13	Diagnóstico de síndrome metabólica .....	62
4.14	Estudo molecular: análise genética .....	63
4.15	Análise estatística .....	64
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>66</b>
5.1	Características clínicas.....	66
5.2	Comorbidades .....	68
5.3	Consumo alimentar.....	70
5.3	Avaliação antropométrica.....	75
5.5	Fragilidade.....	79
5.6	Leptina.....	80
5.7	Análise do polimorfismo rs7799039 do gene <i>LEP</i> .....	84
5.8	Análise do polimorfismo rs2167270 do gene <i>LEP</i> .....	95
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>106</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>119</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>121</b>
<b>9</b>	<b>ANEXO I– Mini Avaliação Nutricional (MAN).....</b>	<b>148</b>
	<b>ANEXO II– Clinical Frailty Scale (CFS).....</b>	<b>150</b>
	<b>ANEXO III- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC.....</b>	<b>151</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Síndrome Mielodisplásica (SMD)

### 1.1.1 Aspectos gerais

As síndromes mielodisplásicas (SMD) compreendem um grupo heterogêneo de malignidades da Célula Tronco-Hematopoética (CTH) caracterizadas por hematopoese anormal, aumento de morte celular programada (apoptose), risco aumentado de progressão para Leucemia Mielóide Aguda (LMA) e displasias isoladas ou combinadas de uma ou mais linhagens celulares. Essas anormalidades resultam em citopenias de graus variáveis no sangue periférico, podendo envolver até as três linhagens hematopoéticas (eritróide, granulocítica e megacariocítica) (BEJAR, 2014; ARBER et al., 2016; HASSERJIAN, 2018) (**FIGURA 1**).

Ressalta-se que as citopenias podem levar à dependência transfusional e aumentar a susceptibilidade a infecções e hemorragias (GREENBERG et al., 2012; CASTELLI et al., 2018; AZZI et al., 2018; BASOOD et al., 2018). Estima-se que, aproximadamente, metade dos pacientes com SMD morrem em decorrência das complicações provocadas por citopenias (CHAMSEDDINE et al., 2016).

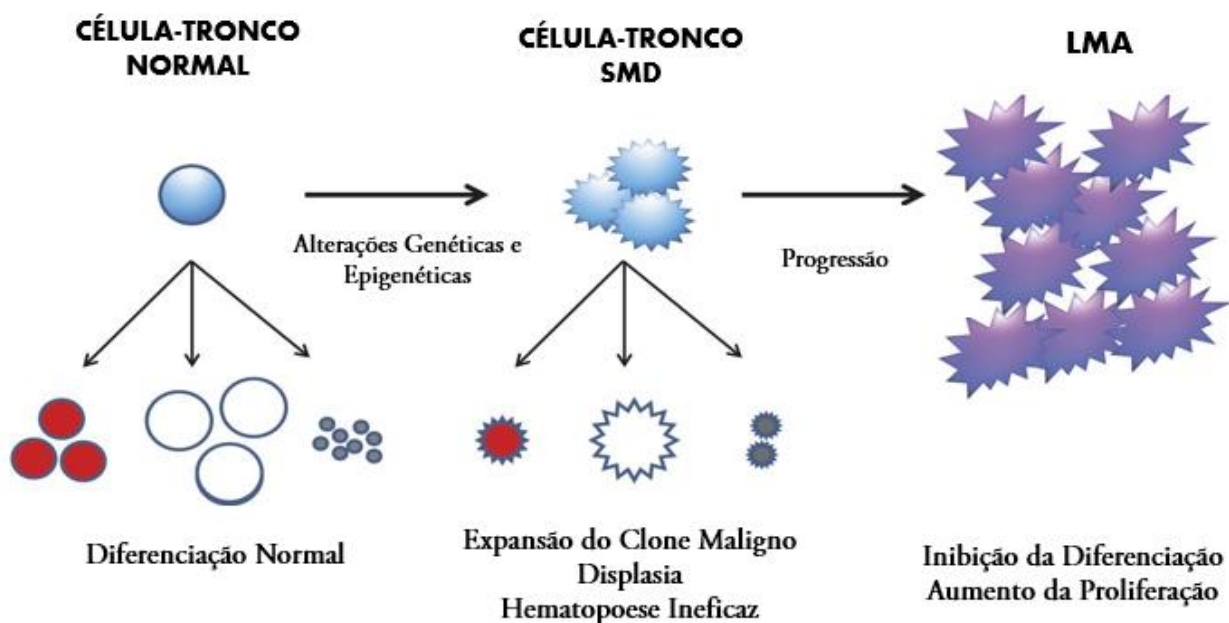
A SMD pode acontecer em qualquer idade, no entanto é mais comum em idosos, com média de idade de 70 anos ao diagnóstico. O risco da doença aumenta exponencialmente após os 50 anos. Estima-se ainda que a SMD é a neoplasia primária de medula óssea mais comum entre idosos (MAGALHÃES et al., 2018).

A maioria dos casos é de origem primária (*de novo*) e apenas uma minoria é secundária, relacionada à exposição prévia a agentes genotóxicos como quimioterapia ou radioterapia, que podem provocar instabilidade genômica adquirida (BEJAR, 2014). Há fortes evidências de que a exposição a

derivados do benzeno é um importante fator ocupacional (LI; SCHNATTER, 2018). Os casos de SMD secundárias geralmente possuem pior prognóstico e a presença de alterações citogenéticas complexas (PEDERSEN-BJERGAARD et al., 2008; IRONS; KERZIC, 2014).

A causa da doença, portanto, é conhecida apenas em aproximadamente 15% dos casos (ADÉS et al., 2014). Nos casos de baixo risco da doença, em que não há excesso de blastos na medula óssea, é necessário um diagnóstico diferencial, em que é feita uma intensa investigação a fim de excluir condições não malignas (MAGALHÃES et al., 2018).

**FIGURA 1.** Modelo da gênese e progressão da SMD.



Fonte: Adaptado de Issa (2013).

Legenda: SMD: Síndrome mielodisplásica; LMA: Leucemia mielóide aguda.



### 1.1.2 Epidemiologia

A incidência e as características clínicas da SMD variam de acordo com a localização geográfica, que pode ser atribuída a diferenças étnicas, ambientais, ocupacionais e de estilo de vida (BELLI et al., 2015).

Estima-se que a incidência da SMD é de aproximadamente 5 casos a cada 100.000 pessoas ao ano na população em geral. Entretanto, sabe-se que essa incidência aumenta entre os indivíduos mais velhos (MALCOVATI et al., 2013). Estima-se que nos países ocidentais, entre os indivíduos com mais de 70 anos, a incidência de SMD varia entre 22 e 45 casos para 100.000 pessoas (DINMOHAMED et al., 2014; MA, 2012). Por outro lado, a incidência de SMD entre jovens parece ser maior nos países asiáticos, com mediana de idade entre 40 a 50 anos (PAYDAS, 2006).

No Brasil, um estudo avaliou 476 pacientes com diagnóstico de SMD *de novo* em doze centros de diversas Regiões do país. A média da idade encontrada nesse levantamento foi de 68,3 anos ao diagnóstico e com discreto predomínio do sexo feminino (MAGALHÃES et al., 2010). Na América Latina, foi realizado um estudo com 1080 pacientes com SMD *de novo*, desses, 635 eram provenientes da Argentina, 345 do Brasil e 100 do Chile. A mediana de idade foi de 69 anos com discreto predomínio do sexo masculino (BELLI et al., 2015).

Estudos epidemiológicos são necessários para compreender as diferenças nas características clínico-epidemiológicas da SMD nas mais diversas localidades, que possibilitem a geração de políticas públicas.

### 1.1.3 Patogênese

As síndromes mielodisplásicas podem ser classificadas como primária (*de novo*) ou secundária, relacionada com a terapia (t-SMD). As SMD primárias compõem a maioria dos casos, não possuem nenhuma causa identificada e a idade é o maior fator de risco isolado. O tipo secundário ocorre em decorrência de mutação genética após exposição a tratamento quimioterápico ou radioterápico (BEJAR, 2014).

A patogênese da SMD é complexa e pode estar associada a múltiplos mecanismos como: instabilidade genética, mutações, alterações epigenéticas da resposta imune (GANGAT et al., 2016; GLENTHOJ et al., 2016).

Acredita-se que o acúmulo de danos genéticos resulta em mutações que podem ser acumuladas aleatoriamente com o processo de envelhecimento ou adquiridas após exposição a agentes genotóxicos, que resulta na formação de um clone anormal precursor de células hematopoéticas disfuncionais e morfologicamente displásicas que se prolifera e sofre evolução clonal, podendo progredir para LMA (WALTER et al., 2013).

Pacientes com SMD apresentam citopenias no sangue periférico nas três linhagens hematopoéticas (eritróide, granulocítica e megacariocítica), resultante do aumento de apoptose das células progenitoras. A apoptose aumentada é frequente na fase inicial da doença e durante a fase de progressão e evolução para LMA há redução da apoptose (GLENTHOJ et al., 2016).

Inflamação aumenta com a idade (*inflammaging*). Uma condição inflamatória crônica multifatorial pode desencadear resposta imune inata anormal e evoluir em resposta das células T, levando a um desequilíbrio do sistema imunológico, que favorece a progressão da hematopoese clonal (SANTINI, 2018).

#### 1.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico das síndromes mielodisplásicas é complexo, necessitando em um grande número de casos, de um protocolo de exclusão. Os sinais e sintomas da SMD são inespecíficos. Nos últimos anos, a combinação de citogenética e de novas técnicas moleculares e de sequenciamento trouxe evolução no diagnóstico da SMD (MAGALHÃES et al., 2018; SHUMILOV et al. 2018).

A avaliação inicial dos pacientes deve ser composta por anamnese, exame físico e dados hematológicos, citológicos, histológicos, bioquímicos e citogenética clássica e molecular. Um estudo de exclusão de outras doenças hematológicas e de causas não clonais que, com frequência, cursam com citopenias e/ou dispoeses deve ser realizado (MALCOVATI et al., 2013; MAGALHÃES et al., 2018).

Pacientes idosos que apresentam pelo menos uma citopenia persistente e inexplicada podem apresentar SMD. São consideradas citopenias periféricas: níveis de hemoglobina <12 g/dL para mulheres e <13 g/dL para homens, contagem de plaquetas <150 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> e contagem absoluta de neutrófilos <1,8 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (GREENBERG et al., 2016).

Algumas causas de citopenias e displasias de causas não clonais são: doenças metabólicas, doenças auto-imune, doenças infecciosas, doenças hormonais e renais, carências nutricionais, macrocitose isolada associada ao etilismo e uso de algumas drogas (ex. quimioterápicos, azatioprina, anticonvulsivantes); a presença de sideroblastos em anel também pode ocorrer no etilismo e na intoxicação por chumbo (MAGALHÃES, 2006).

### 1.1.5 Classificação

Por se tratar de uma doença caracterizada pela heterogeneidade, diversos sistemas de classificação surgiram ao longo dos anos, como intuito de agrupar pacientes com características semelhantes, auxiliando na compreensão da evolução da doença e na escolha de terapia adequada. Essa classificação da SMD foi sempre aprimorada para incluir novas informações relevantes publicadas sobre a fisiopatologia e o comportamento clínico dos subtipos de SMD (LORAND-METZE et al., 2018).

A primeira tentativa de classificação das síndromes mielodisplásicas foi feita pelo Grupo Cooperativo Franco-Americano-Britânico (FAB) em 1982. A doença foi dividida em cinco categorias baseadas em dados de citologia do sangue periférico e da medula óssea. No entanto, alguns casos de SMD não se enquadravam em nenhuma das categorias propostas pelo grupo FAB (BENNETT, 1982).

A partir dos novos conhecimentos adquiridos sobre citogenética, a Organização Mundial da Saúde (OMS) modificou a classificação da SMD em 2001. Uma grande modificação dessa classificação foi a redução de 30% para 20% de blastos na medula óssea para o diagnóstico de leucemia aguda. Esse critério diagnóstico ainda é utilizado até o momento atual. Houve a realocação da LMMC em um grupo denominado SMD/Neoplasia mieloproliferativa. A classificação sofreu nova modificação em 2008 e por último em 2016, em que foi abolido o termo anemia refratária. (JAFFE et al., 2001; VARDIMAN et al., 2009; ABER et al., 2016) (**QUADRO 1**).

**QUADRO 1.** Classificação da SMD de acordo com a OMS 2016.

SUBTIPO	SP	MO
SMD com displasia em única linhagem (SMD-DU)	Uni ou bicitopenia; $\leq 1\%$ de blastos	Displasia em 1 linhagem; 5% de sideroblastos em anel <sup>**</sup> ; $\leq 5\%$ blastos
SMD com displasia em múltiplas linhagens (SMD-DM)	Citopenia em 1 ou mais linhagens; $\leq 1\%$ de blastos	Displasia em 2 ou 3 linhagens; 5% de sideroblastos em anel <sup>**</sup> ; $\leq 5\%$ blastos
<b>SMD COM SIDEROBLASTOS EM ANEL (SMD-SA)</b>		
SMD-SA com displasia em única linhagem (SMD-SA-DU)	Uni ou bicitopenia; $\leq 1\%$ de blastos;	Displasia em 1 linhagem; $\geq 15\%$ ou $\geq 5\%$ de sideroblastos em anel <sup>**</sup> ; $\leq 5\%$ blastos
SMD-SA com displasia em múltiplas linhagens (SMD-SA-DM)	Citopenia em 1 ou mais linhagens; $\leq 1\%$ de blastos;	Displasia em 2 ou 3 linhagens; $\geq 15\%$ ou $\geq 5\%$ de sideroblastos em anel <sup>**</sup> ; $\leq 5\%$ blastos
<b>SMD COM EXCESSO DE BLASTOS (SMD-EB)</b>		
SMD com excesso de blastos 1 (SMD-EB1)	Citopenia em 1 ou mais linhagens; 2 a 4% de blastos	Displasia em 0, 1,2 ou 3 linhagens; 5-9% blastos
SMD com excesso de blastos 2 (SMD-EB2)	Citopenia em 1 ou mais linhagens; 5 a 19% de blastos	Displasia em 0, 1,2 ou 3 linhagens. 10-19% blastos
<b>SMD INCLASSIFICÁVEL (SMD -I)</b>		
SMD-I com 1% de blastos	Citopenia em 1 ou mais linhagens; $\leq 1\%$ blastos*	Displasia em 1 ou mais linhagens; $\leq 5\%$ blastos
SMD-I com displasia em única linhagem e pancitopenia	Citopenia em 3 linhagens; $\leq 1\%$ de blastos	Displasia em 1 linhagem; $\leq 5\%$ blastos
SMD-I baseada em alterações citogenéticas	Citopenia em 1 ou mais linhagens; $\leq 1\%$ blastos	Ausência de displasias; $\leq 15\%$ de sideroblastos em anel; $\leq 5\%$ blastos
SMD com del(5q) isolada	Uni ou Bicitopenia; $\leq 1\%$ de blastos;	Displasia em 1 ou mais linhagens; $\leq 5\%$ blastos; del(5q) isolada ou com 1 alteração adicional, exceto del(7q)/-7

\*1% de blastos deve ser encontrado em pelo menos duas situações isoladas\*\* Na presença de mutação do gene *SF3B1*. SP: sangue periférico; MO: medula óssea. **Fonte:** Adaptado de Arber et al (2016).

### 1.1.6 Prognóstico da SMD: os diversos escores prognósticos

Após a primeira tentativa de classificação das SMD pelo Grupo Cooperativo Franco-Americano-Britânico (FAB) em 1982, o prognóstico da doença passou a ser com base na porcentagem de blastos na medula óssea. Em 1999, a proposta de classificação da OMS baseou o prognóstico não apenas no número de blastos na medula óssea, mas também no grau de displasias das linhagens hematopoéticas, auxiliando na identificação dos subtipos de baixo risco (BENNETT, 1982; JAFFE et al., 2001; LORAND-METZE et al., 2018). No entanto, com o intuito de auxiliar na melhor opção

terapêutica, os escores de estratificação de risco foram criados e exercem um papel fundamental no manejo da SMD.

Revisado e publicado em 2012, o *International Prognostic Score System* (IPSS) teve o objetivo de incorporar os novos parâmetros com impacto prognóstico ao cálculo do escore, como uma melhor classificação das alterações citogenéticas. O IPSS-R foi baseado em um estudo multicêntrico, utilizando uma base de dados de 7.012 pacientes com SMD, incluindo pacientes brasileiros. As variáveis clínicas avaliadas para o cálculo são a citogenética, o percentual de blastos na medula óssea e as citopenias no sangue periférico (GREENBERG et al., 2012).

O IPSS-R aumentou a estratificação dos pacientes com SMD para cinco subgrupos de risco (muito baixo, baixo, intermediário, alto e muito alto). Idade do paciente ao diagnóstico, níveis séricos de ferritina e lactato desidrogenase (LDH) mostraram impacto significativo na sobrevida, mas não no risco de transformação leucêmica. (GREENBERG et al., 2012) (**QUADRO 2**).

**QUADRO 2.** Variáveis e escores do IPSS-R.

Variável	Valor dos escores						
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0
Blastos na MO	≤2%	-	>2-<5%	-	5-10%	>10%	-
Cariótipo*	Muito bom	-	Bom	-	Intermediário	Ruim	Muito ruim
Hemoglobina (g/dL)	≥10	-	8 – 10	<8	-	-	-
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	≥100	50-100	<50	-	-	-	-
Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	≥0,8	<0,8	-	-	-	-	-
<b>Estratificação de risco</b>							
	<b>Muito baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Intermediário</b>	<b>Alto</b>	<b>Muito alto</b>		
<b>Escore</b>	<b>≤1,5</b>	<b>&gt;1,5 – 3</b>	<b>&gt;3 – 4,5</b>	<b>&gt;4,5-6</b>	<b>&gt;6</b>		
Sobrevida (anos)	8,8	5,3	3,0	1,6	0,8		
Média de tempo de evolução para LMA	-	10,8	3,2	1,4	0,73		

\* Cariótipo: Muito bom= -Y, del(11q); Bom= normal, del(5q), del(12q), del(20q), duplo - incluindo o del(5q); Intermediário = del(7q), +8, +19, i(17q), outras anormalidades simples ou duplas; Ruim = complexos (3 anormalidades), -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), duplos incluindo o -7/del(7q); Muito ruim= complexos (>3 anormalidades). LMA= Leucemia mielóide aguda. **Fonte:** Adaptado de Greenberg et al (2012).

### 1.1.7 Índice de comorbidade específico para SMD.

Della Porta et al. (2011), formularam e validaram um índice prognóstico específico para SMD que leva em consideração o tipo e o número de comorbidades apresentadas pelo paciente, o *Myelodysplastic Syndrome-specific Comorbidity Index* (MDS-CI). O estudo de validação ocorreu através de um grande estudo de coorte europeu e mostrou-se uma ferramenta sensível de predição de sobrevida não relacionada à evolução leucêmica quando comparada ao *WHO-classification based Prognostic Scoring System* (WPSS), em especial para pacientes de muito baixo/baixo risco e intermediário (DELLA PORTA et al., 2011).

Para o cálculo do índice são atribuídos dois pontos para a presença de doença cardíaca e um ponto para a presença das seguintes doenças: doença hepática moderada a severa, doença pulmonar severa, doença renal e tumor sólido. Ao final, os pacientes são estratificados em três categorias de risco: baixo (zero), intermediário (1 a 2) ou alto ( $\geq 2$ ) (**QUADRO 3**).

**Quadro 3- Myelodysplastic Disease Syndrome-specific Comorbidity Index**

<b>Comorbidade</b>	<b>Pontuação</b>
Doença cardíaca	2
Doença hepática moderada a severa	1
Doença pulmonar severa	1
Doença renal	1
Tumor sólido	1
<b>Classificação</b>	<b>Soma dos escores</b>
Risco baixo	Zero
Risco intermediário	1 – 2
Risco alto	>2

Fonte: Adaptado de Della Porta et al., (2011).

## 1.2 COMORBIDADES E SMD

SMD é uma doença comum entre idosos, os quais apresentam altas taxas de comorbidades. Assim como na população geral, pacientes idosos com SMD apresentam maior prevalência de comorbidades quando comparados a adultos jovens. A presença de Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) representa um obstáculo para o manejo de pacientes que poderiam se beneficiar com terapias com potencial de modificar a evolução da doença (ex. agentes hipometilantes ou transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas) (CATELLI et al., 2018).

O impacto das comorbidades no prognóstico de pacientes com SMD vem sendo investigado por diversos centros especializados. Breccia et al., identificaram que 93% dos pacientes com SMD apresentaram uma ou mais comorbidades ao diagnóstico. Doença Cardio-Vascular (DCV) e Diabetes Mellitus (DM) foram as DCNT mais prevalentes, presentes em 30% e 20%, respectivamente, e agregam significativo impacto na sobrevida global (BRECCIA et al., 2011). No Brasil, recentemente, nosso grupo de estudo publicou um levantamento da prevalência de comorbidades entre pacientes com SMD de baixo risco. Encontrou-se maior prevalência de obesidade, diabetes e doenças reumatológicas e gastrointestinais entre os pacientes brasileiros quando comparados aos da Europa. Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) foi a doença mais prevalente entre os pacientes brasileiros com SMD (MENDONÇA et al., 2018).

Na coorte europeia de Della Porta et al. (2011), as cardiopatias foram as doenças extra-hematológicas mais prevalentes entre os pacientes com SMD de baixo risco, afetando 18% dos jovens e 25% dos pacientes idosos (DELLA PORTA et al., 2011). O impacto negativo das cardiopatias na SMD é indiscutível. Alguns estudos demonstraram o impacto negativo das doenças cardíacas, em especial a doença cardíaca congestiva e das doenças pulmonares obstrutivas na diminuição da sobrevida na SMD (DELLA PORTA et al., 2011; MALCOVATI et al., 2011; DELLA PORTA et al., 2015). Uma possível explicação para essa forte associação é que a sobrecarga de ferro provoca



danos ao tecido cardíaco. Pacientes com SMD e sobrecarga de ferro transfusional apresentam menor sobrevida e maior probabilidade de disfunção hepática e cardíaca (CASTELLI et al., 2018).

Recentemente, a Hematopoese Clonal de Potencial Indeterminado (CHIP), caracterizada pela aquisição de mutações somáticas nas células-tronco hematopoéticas, não foi associada apenas à idade e a uma condição pré-maligna, mas também ao desenvolvimento de doença aterosclerótica e doenças vasculares (PÁRAMO FERNÁNDEZ, 2018). Além disso, a Associação Americana de Diabetes (ADA) e a Sociedade Americana do Câncer publicaram um consenso onde reconhecem a evidência epidemiológica da associação entre a incidência de câncer e de DM (GIOVANNUCCI et al., 2010).

Nesse sentido, níveis elevados de insulina podem promover carcinogênese através de seus efeitos sobre o Hormônio de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1 (IGF-1). Insulina reduz a produção hepática de Proteína ligante de IGF-1 (IGF1BP), que promove aumento de IGF-1 livre circulante, o qual possui atividade mitogênica e anti-apoptótica (WEINSTEIN et al., 2009). Receptor de insulina do tipo I e II estimulam a proliferação de células malignas e metástase (DENLEY et al., 2007). Em adição, a maioria das células cancerígenas priorizam e dependem de alta demanda de glicose. DM e câncer também compartilham alguns fatores de risco como obesidade (SBD, 2017; LI; ZHANG, 2016).

Da mesma forma, mudanças na epigenética afetam a susceptibilidade para DM e doenças hematológicas malignas. Metilação do DNA é um dos diversos tipos de alterações epigenéticas que ocorrem no câncer e pode ser afetada por fatores ambientais como dieta, peso ao nascer e sedentarismo. Mudanças globais de metilação levam à instabilidade cromossômica, a qual pode ser observada tanto na SMD como no DM. Com os avanços no estudo de biologia molecular, a potencial ligação entre a fisiopatologia das duas doenças poderá ser melhor compreendida (NILSSON et al., 2014; JOHNSON; EVANS-MOLINA, 2015).

A presença de comorbidades leva à polifarmácia, definida como o uso concomitante de quatro ou mais drogas e influencia na escolha terapêutica do paciente com SMD e reduz a qualidade de vida (CASTELLI et al., 2017).

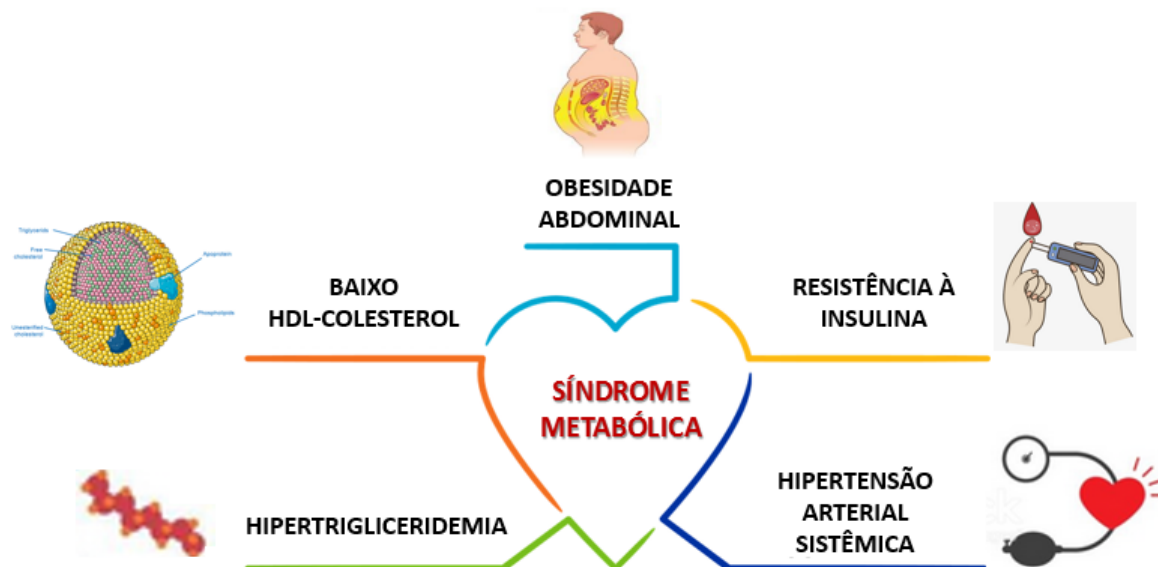
Apesar da evidência crescente do impacto negativo que as comorbidades exercem sobre o prognóstico da SMD e na dificuldade de tolerância de terapias mais agressivas, ainda não houve uma incorporação formal desse aspecto nos índices prognósticos mais utilizados na prática clínica, como o *Revised International Prognostic Score System* (IPSS-R) ou *WHO-classification based Prognostic Scoring System* (WPSS).

### 1.3 SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (MetS), também conhecida como síndrome X ou síndrome da resistência à insulina, é caracterizada por um conjunto de fatores de risco cardiovascular relacionados ao aumento de gordura visceral, à resistência à insulina, à dislipidemia e ao aumento da pressão arterial (NCEP/ATP III, 2001) (**FIGURA 2**). Dentre todos os critérios para definição da MetS, a obesidade visceral é apontada como o fator fisiopatológico de base para o desenvolvimento da doença (ESPINOLA-KLEIN et al., 2011).

O registro inicial de agrupamento e associação de distúrbios metabólicos como hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperglicemia, hiperuricemia e doenças cardíacas aconteceu em 1923 por Kylin (COOK et al., 2003). No Brasil, foi proposta uma diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica baseada no *National Cholesterol Education Program* (NCEP), em seu 3º painel de tratamento de adultos (ATP III –Adult Treatment Panel). Os critérios de diagnóstico de acordo com o (NCEP/ATP III, 2001) são: circunferência abdominal  $\geq 102$  cm (homens) e  $\geq 88$  cm (mulheres); HDL-colesterol inferior a 40 mg/dL (homens) e inferior a 50 mg/dL (mulheres); pressão arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg ou diastólica  $< 90$  mmHg ou em tratamento para HAS; triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dL ou glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dL.

**FIGURA 2.** Caracterização ilustrativa da síndrome metabólica.



Fonte: autor.

Estima-se que a prevalência de MetS na população adulta mundial varia de 20 a 25% (IDF, 2006). Em um grande estudo no Brasil, com 1369 indivíduos, a prevalência de MetS em adultos foi de 22,7%, semelhante à encontrada em países em desenvolvimento (MOREIRA et al., 2014).

A presença de síndrome metabólica está associada ao surgimento de diferentes tipos de cânceres, dentre outros, câncer de fígado, colorretal e bexiga em homens e câncer de endométrio, mama, pâncreas e colorretal em mulheres (ESPOSITO et al., 2012; UZUNLULU et al., 2016). Os resultados sobre a associação entre síndrome metabólica e o surgimento de cânceres hematológicos são conflitantes. Uma metanálise recente mostrou maior prevalência de MetS em sobreviventes de cânceres hematológicos em relação a indivíduos sem câncer (LI et al., 2015).

Os possíveis mecanismos envolvidos na associação entre MetS e o processo de carcinogênese estão relacionados ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e de fator nuclear kB (NFkB) que ocorre em portadores de MetS. Outro mecanismo envolvido, refere-se à resistência à insulina e hiperinsulinemia, uma vez que a insulina é um hormônio anabólico, com potencial função carcinogênica (YE, 2009; MIYAZAWA-HOSHIMOTO et al., 2003; UZUNLU et al., 2016).

Apesar da existência de diversos estudos avaliando a prevalência e o impacto de comorbidades em pacientes com SMD, nenhum estudo prévio avaliou o conjunto de doenças crônicas que compõem a síndrome metabólica nesse grupo de pacientes. Recentemente, nosso grupo publicou a prevalência de MetS em pacientes com SMD. Encontrou-se 22,7% da doença entre os jovens e 47,8% entre os idosos (AGUIAR et al., 2019).

#### **1.4 NUTRIÇÃO E CÂNCER**

Alguns estudos apontam a dieta como um dos fatores ambientais mais importantes para o desenvolvimento do câncer. Os primeiros relatos associando nutrição e câncer datam do início do século XIX. A partir da década de 40, iniciou-se um maior interesse para desvendar a relação entre nutrição e o processo de carcinogênese. Em 1975, o *American Health Foundation* patrocinou uma série de estudos epidemiológicos associando aspectos nutricionais na prevenção e etiologia do câncer. Como resultado, em 1982 a Academia Nacional de Ciências Americana publicou diversas metas dietéticas, como política pública para controle do câncer. Essa publicação foi um marco no campo da nutrição oncológica, pois foi o primeiro relatório institucional sobre o tema (CAMPBELL, 2017a; CAMPBELL, 2017b).

Todas essas publicações foram possíveis após a coleta de dados gerados através da avaliação nutricional, instrumento diagnóstico que permite analisar sob diversos ângulos as condições nutricionais do ser humano (DUCHINI et al., 2010; MUSSOI, 2014). Existem diversos métodos de

avaliação do estado nutricional para pessoas saudáveis e para enfermos, porém nenhum método é livre de limitações e críticas e não existe padrão-ouro para o diagnóstico nutricional. Sugere-se então, que a avaliação nutricional utilize diversas ferramentas que contemplem parâmetros objetivos e subjetivos, entre eles dados antropométricos, bioquímicos, dietéticos, de semiologia e instrumentos de triagem de risco nutricional (DUCHINI et al., 2010; MUSSOI, 2014; ABD AZIZ et al., 2017).

#### **1.4.1 Nutrientes**

A nutrição tem o potencial de afetar substancialmente o metabolismo humano. Nesse sentido, há décadas existem esforços para estabelecer valores de referência para a ingestão de cada nutriente. Essas recomendações foram revisadas e modificadas periodicamente ao longo dos anos. No Brasil, não existem dados que permitam o estabelecimento de recomendações específicas para sua população, portanto, frequentemente, vêm sendo utilizado o *Dietary Reference Intake* (DRI), conjunto de recomendações propostas pelo Instituto de Medicina dos Estados Unidos para avaliação e planejamento nutricional (OTTEN; HELLWIG; MEYERS, 2005; COZZOLINO, 2016). É importante destacar que cada nutriente possui papel importante na manutenção da homeostase e bom funcionamento geral do organismo.

A respeito dos macronutrientes, a proteína foi o primeiro nutriente reconhecido como essencial. Semelhante aos carboidratos e gorduras, tem na composição carbono, hidrogênio e oxigênio, no entanto é o único que possui nitrogênio. Algumas funções das proteínas são: hormonais (ex. insulina), enzimáticas (ex. tripsina), contráteis (ex. actina e miosina), estruturais (ex. colágeno), de reserva nutritiva (ex. caseínas) e de transporte (ex. albumina). As principais fontes de proteína da alimentação são: carnes, ovos, laticínios e leguminosas (COZZOLINO, 2016). A ingestão adequada de proteína é um fator protetor contra a perda de massa magra em adultos e principalmente, em idosos. Em adição, a suplementação de proteína representa uma boa

estratégia para minimizar a síndrome da caquexia do câncer (KROK-SCHOEN et al., 2019; TEIXEIRA et al., 2019).

Os carboidratos, genericamente conhecidos como açúcares, são uma importante fonte de energia para o ser humano. Células que não possuem mitocôndrias, como as hemácias, utilizam essencialmente a glicose como fonte de energia. Principais fontes de carboidratos são cereais, tubérculos, raízes e frutas. O excesso de consumo de carboidratos, em especial carboidratos simples como a sacarose, é associado ao desenvolvimento de doenças crônicas como diabetes e obesidade (BERGMAN et al., 2019). Um tipo de carboidrato não digerível, são as fibras alimentares, que desempenham função importante no equilíbrio da microbiota intestinal e algumas são fermentadas por bactérias benéficas que colonizam o lúmen intestinal. Desempenham também papel na redução do LDL-colesterol, glicemia, auxiliam o trânsito intestinal e são associados à redução de alguns tipos de câncer (MÜLLER et al., 2018).

Os lipídeos ou gorduras possuem como unidade básica, os ácidos graxos. Desempenham importante função imunorreguladora e são precursores de hormônios. Os ácidos graxos saturados, presentes principalmente nas gorduras de origem animal, são fortemente associados ao desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares (DCV) quando consumidos em excesso (SPOSITO et al., 2007). Os ácidos graxos poli-insaturados, em especial o ômega 3, são benéficos ao organismo, com ação anti-inflamatória e antioxidante, além de aumentar a tolerância à glicose e reduzir da pressão arterial. Por esses efeitos no metabolismo, a ingestão de ácidos graxos ômega 3 é associada à redução de DCV e câncer (SERINI et al., 2019). Os ácidos graxos monoinsaturados também são associados a redução do risco cardiovascular (QIAN et al., 2016).

Quanto aos micronutrientes (vitaminas e minerais), a vitamina A ou retinol pertence ao grupo das vitaminas lipossolúveis, é encontrada nos alimentos de origem animal (ex. fígado, laticínios) e o carotenóides (precursores da vitamina A) são encontrados nos vegetais (ex. cenoura, abóbora, couve). É um nutriente com função importante no ciclo visual, pois é responsável pelo adequado funcionamento das células bastonetes. Está relacionado ao adequado desenvolvimento, manutenção do tecido epitelial (pele e mucosa) e possui potente ação antioxidante. O status de vitamina A é

associado à redução do risco de câncer por ser um nutriente que influencia na regulação da diferenciação e proliferação celular e apoptose (THEODOSIU et al., 2010; TANG et al., 2014; BAR-EL DADON; REIFEN, 2017).

Outra vitamina lipossolúvel, a vitamina D ou colecalciferol é encontrada em alimentos como: carnes, fígado, ovo e laticínios. É essencial para a mineralização óssea e a associação entre doenças ósseas e a deficiência dessa vitamina é bem documentada. No entanto, nos últimos anos, a deficiência de vitamina D tem sido associada ao risco de surgimento de outras patologias, como DCV, diabetes, doenças inflamatórias e câncer. A ação biológica clássica desse nutriente é na manutenção da homeostase de cálcio e fósforo, entretanto, tem sido demonstrado a capacidade de regulação da proliferação e diferenciação celular e de inibição da angiogênese, por suprimir o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (HANSEN et al., 2001; FLEET et al., 2012; SILVA et al., 2018). Vitamina D possui ação positiva na modulação da função imune. Nesse sentido, a deficiência dessa vitamina vem sendo associada ao aumento de Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas (MEDRANO et al., 2018).

A Vitamina E, também é lipossolúvel e é encontrada em alimentos como óleos, carnes, gérmen de trigo e oleaginosas. Algumas formas de vitamina E, como os tocoferóis e tocotrienóis têm elevada atividade anticancerígena especialmente por atuarem em vias moleculares envolvidas na inibição do ciclo celular, indução de apoptose e autofagia e inibição da angiogênese (CONSTANTINO et al., 2019). A vitamina C ou ácido ascórbico, encontrada em grande concentração nas frutas cítricas e em vegetais como pimentão e brócolis, tem sido alvo de debates no campo da oncologia desde a década de 70. A relação protetora contra o câncer foi inicialmente justificada pelo potencial antioxidante desse micronutriente e mais recentemente tem sido associado a redução do risco de alguns tipos de câncer, como leucemia, por seu papel como cofator de TET2, enzima responsável por alterações na expressão gênica (MILLER; EBERT, 2017).

Em relação às vitaminas do complexo B, a vitamina B1 ou tiamina é amplamente encontrada nos alimentos, mas em baixas concentrações. É bem

documentado que a deficiência dessa vitamina causa grave doença neurológica. Assim como a vitamina B1, a vitamina B2 ou riboflavina, desempenha papel de cofator no metabolismo de macronutrientes. A vitamina B6 ou piridoxina é essencial para o metabolismo de aminoácidos e glicogênio e participa como cofator do metabolismo do folato. A deficiência dessa vitamina causa alterações no sistema nervoso central e dermatite (COZZOLINO, 2016; LONSDALE, 2018). Vitamina B6 também possui papel na manutenção do genoma e estabilidade epigenética. A deficiência dessa vitamina foi associada ao maior risco de desenvolvimento de câncer (WU; LU, 2012). A vitamina B9, folato ou ácido fólico participa de várias reações de biossíntese de nucleotídeos essenciais para a síntese de DNA e RNA. Vitamina B9 é metabolicamente relacionada à vitamina B12 ou cobalamina. São alimentos-fonte de vitamina B12: carne vermelha, peixes, ovos e produtos lácteos. Trata-se de uma vitamina que desempenha função como cofator para o metabolismo de lipídeos, síntese de ácidos nucléicos e reações de metilação. Deficiência de vitamina B12 provoca anemia megaloblástica e doenças neurológicas (COZZOLINO, 2016; WOLFFENBUTTEL et al., 2019).

Em relação aos minerais, o cálcio é o mineral mais abundante do corpo. Possui função estrutural, na formação do esqueleto e algumas importantes funções metabólicas. Algumas proteínas de coagulação do sangue necessitam de cálcio para sua atividade. O cálcio é essencial para a contração muscular e proteínas ligadoras de cálcio regulam a secreção de hormônios e neurotransmissores. Estudos epidemiológicos demonstram associação inversa entre ingestão dietética de cálcio e o risco de alguns cânceres. Alimentos fonte de cálcio são: laticínios, amêndoas, espinafre e sardinha (MARTÍNEZ, 2016; KADIO et al., 2016). Outro mineral importante para manutenção da saúde, o ferro é um dos nutrientes mais estudados, portanto, o seu papel no metabolismo está bem definido. Participa da composição de proteínas que contém heme (ex. hemoglobina), proteínas de transporte (ex. transferrina) e algumas enzimas. Anemia ferropriva atinge de 10 a 15% das mulheres em idade fértil e de 20 a 30% das gestantes. O ferro tem sido relacionado ao risco aumentado de câncer, justificado pelo seu papel pró-oxidante, que pode levar a



danos no DNA. Pode-se citar como bons alimentos-fonte de ferro: mariscos, vísceras e carne bovina (FONSECA-NUNES et al., 2014).

O magnésio é o principal cátion intracelular. Vegetais folhosos são a principal fonte de magnésio. É um mineral que afeta muitas funções celulares, incluindo transporte dos íons cálcio e potássio, modulações de transdução, metabolismo de energia e proliferação celular. Essas funções metabólicas interferem na progressão do câncer (MENDES et al., 2018). Manganês é um mineral essencial para o metabolismo de aminoácidos, colesterol e carboidratos, formação de tecidos e ossos e processos reprodutivos. Alimentos-fonte de manganês são: cereais integrais, nozes e folhas verdes. Deficiência desse mineral provoca prejuízo no crescimento e no sistema reprodutor e redução da tolerância à glicose (ASCHNER; ERIKSON, 2017).

O zinco é essencial para a atividade de mais de 300 enzimas. Enzimas que contêm zinco e participam da síntese ou degradação de ácidos nucleicos manifestam os efeitos da deficiência desse mineral através de déficit de crescimento e de reparo celular. O zinco faz parte da composição da enzima Superóxido Dismutase (SOD), importante enzima no combate aos radicais livres. Deficiência de zinco também está associada à resistência à insulina e obesidade. Estudos experimentais mostram que a suplementação desse mineral está associada ao aumento do apetite. Zinco é associado à redução de alguns cânceres, incluindo leucemia. Fontes de zinco são: frutos do mar, carnes e grãos integrais (ORLOV et al., 2018; PRASAD; BAO, 2019). Assim como zinco, o cobre também é constituinte de diversas enzimas que participam de reações de oxidação e redução. Possui envolvimento considerável no metabolismo esquelético e no sistema imunológico. Deficiência de cobre provoca alterações hematológicas, como anemia microcítica e neutropenia. São fontes de cobre: fígado, frutos do mar e nozes (COZZOLINO, 2016; SHIKE, 2009).

O selênio foi inicialmente considerado um mineral tóxico e cancerígeno, anos depois, descobriu-se sua essencialidade em mamíferos. O principal componente da Glutathione Peroxidase (GSH), importante enzima de detoxificação de peróxidos orgânicos e inorgânicos, é o selênio. Trata-se de mineral que participa da conversão dos hormônios tireoidianos T4 em T3 e

favorece a síntese de metionina a partir de homocisteína, reduzindo o risco cardiovascular. Nas últimas décadas, estudos vêm demonstrando o papel do selênio na redução do risco de alguns tumores (CAI et al., 2018; JABŁOŃSKA; RESZKA, 2017).

#### 1.4.2 Adiposidade

Por muitos anos, acreditava-se que o tecido adiposo era metabolicamente inativo, no entanto, sabe-se é o maior órgão endócrino do corpo, capaz de secretar mais de 50 adipocitocinas, citocinas e quimiocinas (DENG et al., 2016). O tecido adiposo é classicamente classificado em dois subtipos principais: Tecido Adiposo Branco (TAB) e Tecido Adiposo Marrom (TAM). O TAB é o mais abundante e é encontrado na região subcutânea e na visceral. Sua principal função é armazenar energia na forma de lipídios. O TAM localiza-se em locais específicos do corpo e medeia a termogênese adaptativa através de uma abundância de mitocôndrias desacopladas (SULSTON; CAWTHORN, 2016).

Além desses dois tipos de tecidos mais estudados, há um terceiro tipo de tecido adiposo, o tecido adiposo presente na medula óssea. Nos últimos anos, surgiram evidências de que o tecido adiposo da medula óssea pode ter uma contribuição importante para a progressão do câncer, particularmente em cânceres que progridem com metástase óssea (MORRIS; EDWARDS, 2018) (**FIGURA 3**).

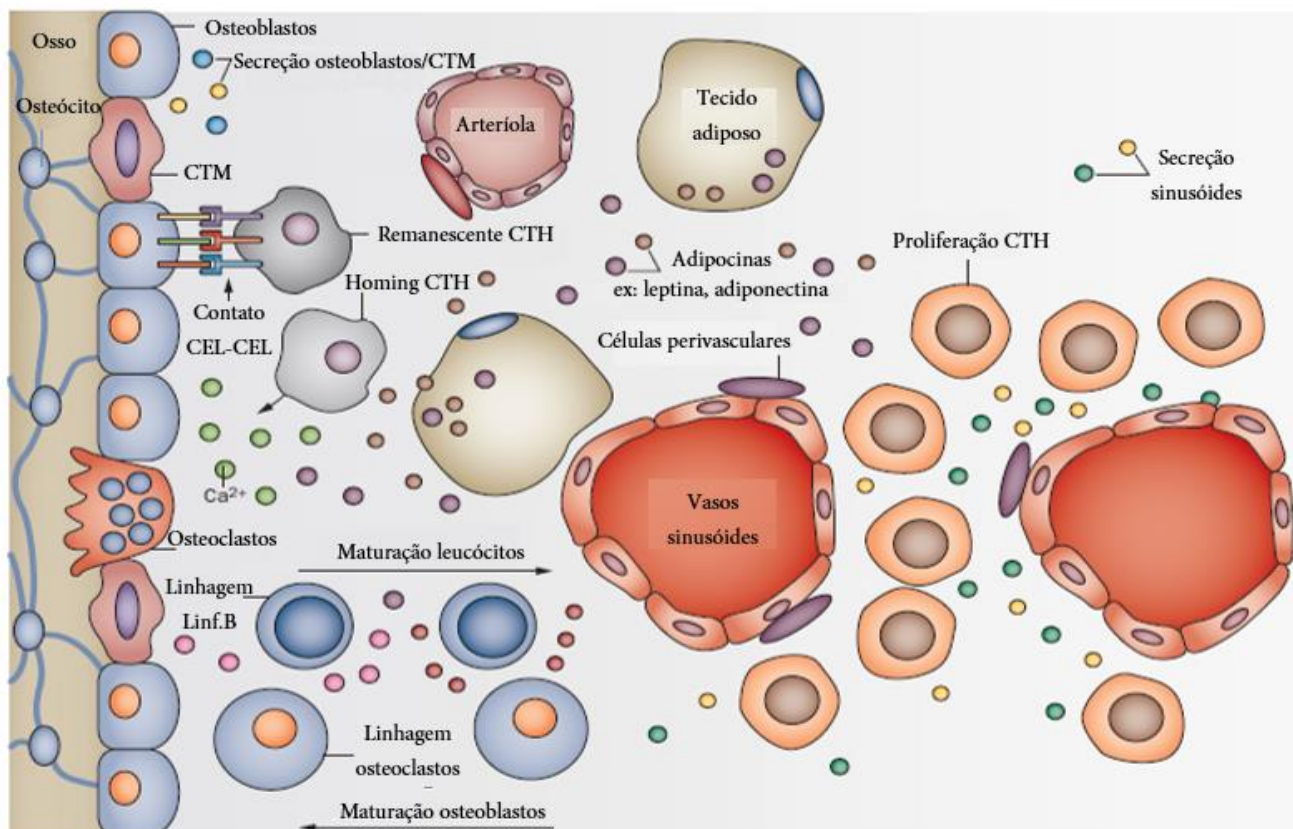
Os adipócitos são um componente importante da medula óssea humana, compreendendo o maior volume desse tecido e a proporção adequada entre adipócitos e células hematopoéticas é essencial para a manutenção da homeostase (CAWTHORN et al., 2016). Essas células adiposas foram inicialmente consideradas como um preenchimento de espaço inerte, no entanto, ao longo dos anos, tornou-se claro que possuem importantes funções endócrinas. O tecido adiposo da medula óssea responde a

estímulos do hormônio do crescimento, da insulina e de hormônios tireoidianos, além de liberar citocinas, como IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  (CAERS et al., 2007).

Existem dois tipos de células adiposas na medula óssea. O tecido adiposo constitucional está presente nas partes mais distais do osso e é composto principalmente por ácidos graxos insaturados, por outro lado o tecido adiposo regulamentado é encontrado nas regiões mais metabolicamente ativas, disperso próximo a células hematopoéticas e é composto por ácidos graxos saturados. A diferença exata do grau de contribuição na produção de citocinas e adipocitocinas por esses dois tipos de células não é clara (SCHELLER et al., 2015).

Fisiologicamente, há aumento do tecido adiposo na medula óssea durante o envelhecimento e essa modificação é associada à susceptibilidade a doenças nesse grupo etário (GRIFFITH et al., 2012; TAKESHITA et al., 2014). Estudo com camundongos encontrou aumento do tecido adiposo periférico e da medula óssea após exposição à dieta inadequada e à obesidade (SCHELLER et al., 2016). Em humanos, a acumulação de adipócitos na medula óssea também pode ser associada ao aumento de adiposidade corporal total e adiposidade visceral. Esses achados sugerem que modificações no estado nutricional possuem influenciar o tecido adiposo como um todo (BREDELLA et al., 2011; COHEN et al., 2013; ADLER et al., 2014).

**FIGURA 3.** Representação ilustrativa do microambiente da médula óssea.



Fonte: Adaptado de Adler et al. (2014).

Legenda: CTH: Célula tronco-hematopoética; CTM: Célula tronco-mesenquimal.

## 1.5 NUTRIÇÃO E SMD

Dentre as doenças onco-hematológicas, a SMD, ainda é pouco estudada quanto à possível associação com aspectos nutricionais. Em relação ao consumo alimentar e ao risco para SMD, verificou-se que maus hábitos alimentares, como o excesso do consumo de carne vermelha e de álcool e a baixa ingestão de frutas foram associados ao aumento do risco de surgimento dessa doença na Grécia (AVGERINO et al., 2017).

A obesidade, considerada uma epidemia mundial e um grande desafio para a saúde pública, está associada ao desenvolvimento de várias doenças crônicas, inclusive o câncer. A prevalência mundial da obesidade mais que dobrou nas últimas décadas (NCD, 2016; KYRGIU et al., 2017). No Brasil, em

2018, o estudo de vigilância para fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquéritos telefônicos (VIGITEL) mostrou que 55,7% da população brasileira estava com sobrepeso e que 19,8% era obesa (BRASIL, 2019). Somado a isso, uma revisão guarda-chuva que analisou 204 metanálises para investigação da associação entre indicadores clínicos e bioquímicos de adiposidade e o desenvolvimento e morbi-mortalidade de 36 tipos primários de câncer, encontrou associação entre o excesso de peso corporal e o risco para pelo menos 11 tipos de neoplasia dentre elas algumas hematológicas (KYRGIU et al., 2017).

Em uma coorte com 471.799 pessoas com idade entre 50 e 71 anos nos Estados Unidos da América (EUA) foi observada uma associação entre o aumento do índice de massa corporal (IMC) e o risco para o surgimento de SMD. Essa associação não foi afetada por variáveis como: sedentarismo, tabagismo e etilismo (MA et al., 2009).

O IMC médio de portadores de SMD segundo o estudo de Dalamaga et al. foi de 26,4 ( $\pm 2,4$ ) kg/m<sup>2</sup>, dentro da faixa de sobrepeso, corroborando com os achados na literatura, mostrando uma tendência a excesso de peso nesse grupo de pacientes. No entanto, ao avaliar adiposidade corporal por outros parâmetros além dos antropométricos (leptina total, adipocina que reflete gordura corporal total e adiponectina, adipocina que reflete adiposidade visceral), diversos estudos demonstraram que indivíduos com SMD possuem maior adiposidade do que indivíduos saudáveis, apesar de não haver grande diferença de IMC entre os grupos (DALAMAGA et al., 2013a; DALAMAGA; CHRISTODOULATOS, 2015, AGUIAR et al., 2019).

### **1.5.1 Impacto do sobrepeso e obesidade na SMD**

Além do efeito do excesso de gordura como fator de risco de desenvolver a doença, a obesidade parece desempenhar um papel no prognóstico de diferentes tipos de câncer. Em pacientes com câncer hematológico, o impacto do IMC na sobrevida é controverso (GEYER et al, 2010; XU et al, 2018). Xu et al. avaliaram retrospectivamente o impacto do peso corporal inicial no resultado de 92 pacientes com SMD. Um aumento

significativo da sobrevivência foi observado em pacientes com sobrepeso e obesidade, sugerindo um benefício do aumento do IMC (XU et al., 2018). Mais recentemente, Kraakman et al. demonstraram, em um modelo murino de SMD, uma vantagem de sobrevivência em camundongos com SMD obesos em relação aos modelos magros (KRAAKMAN et al, 2018). Os mecanismos dessa relação intrigante entre o excesso de peso e a SMD não são claros e provavelmente são complexos e multifatoriais.

Contrariamente, há evidências de que a obesidade perturba a hematopoese e o nicho da medula óssea. Durante a obesidade, o aumento acentuado no tamanho e número de adipócitos no espaço da medula óssea perturba as interações das células-tronco hematopoéticas (CTH) com as células vizinhas, com impacto negativo na diferenciação e função das populações de células hematopoéticas (ADLER et al, 2014).

É muito importante, portanto, avaliar a relação entre a adiposidade e a SMD, não apenas pelo efeito deletério da obesidade sobre a hematopoese, mas também porque os eventos cardiovasculares, que são a causa mais frequente de morte não relacionada à doença nesses grupos de pacientes, estão fortemente associados ao desequilíbrio nutricional (KYRGIU et al., 2017).

### **1.5.2 Impacto da desnutrição na SMD**

Por outro lado, a perda de peso e a Desnutrição Protéico-Calórica (DPC) estão presentes em pacientes oncológicos e são associadas, dentre outros fatores, ao tratamento antineoplásico, presença de sintomas (anorexia, disfagia e dor) e à gravidade ou efeito catabólico da doença (ARENDS et al., 2017).

Para avaliar os distúrbios associados à perda de peso e ao risco nutricional podem ser utilizados parâmetros antropométricos clássicos (peso, circunferências e espessuras de dobras cutâneas), bioquímicos (proteínas plasmáticas e níveis de vitaminas), avaliação qualitativa e quantitativa do consumo alimentar, história clínica e instrumentos de triagem de risco

nutricional (avaliação subjetiva global, mini-avaliação nutricional) (MANTZOROU et al., 2017).

Assim como outras neoplasias, o estado nutricional inadequado do doente onco-hematológico é um fator de risco importante para o surgimento de infecção e para o maior tempo de hospitalização. Destaca-se ainda, o impacto negativo na tolerância e resposta ao tratamento quimioterápico e na mortalidade (DELUCHE et al., 2017). Um estudo avaliando o impacto do Índice de Massa Corporal (IMC) entre portadores de SMD ao diagnóstico, encontrou que os indivíduos com desnutrição tiveram menor sobrevida comparados a indivíduos com eutrofia, sobrepeso ou obesidade (XU et al., 2018).

Hipoalbuminemia é um preditor prognóstico independente, que reduz significativamente a sobrevida geral e a sobrevida livre de leucemia entre portadores de SMD (SEVINDIK et al., 2015). Albumina plasmática inferior a 3,5 g/dL também foi associada à mortalidade geral de pacientes com SMD após o transplante de células tronco-hematopoéticas alogênico (ARTZ et al., 2016).

## **1.6 FRAGILIDADE E SMD**

Fragilidade é uma síndrome geriátrica, que tem atraído enorme interesse científico nos últimos anos, pois além de afetar múltiplos aspectos do funcionamento corporal, incluindo capacidade de marcha, mobilidade, equilíbrio, força muscular, capacidade motora, cognição, resistência, atividade física e nutrição, a fragilidade aumenta a utilização de recursos médicos e econômicos, hospitalização, institucionalização e mortalidade (FRIED et al., 2001; LORENZO-LÓPEZ et al., 2017).

De acordo com o consenso de fragilidade, o paciente deve apresentar pelo menos três das seguintes características para ser diagnosticado com a síndrome: perda de peso indeterminada, exaustão, fraqueza, baixa velocidade de marcha e baixa atividade física (MORLEY et al., 2013). Uma variedade de fatores ambientais contribui para o desenvolvimento da síndrome da

fragilidade, como nível de atividade física ao longo dos anos, a presença de comorbidades e o comprometimento do estado nutricional (DE LABRA et al., 2015, LORENZO-LÓPEZ et al., 2017).

A nutrição adequada é essencial para a prevenção e tratamento de diferentes doenças e também para facilitar a independência ao longo dos diferentes ciclos da vida, melhorando a qualidade de vida dos indivíduos e promovendo o envelhecimento saudável. Nesse sentido, o papel da nutrição como instrumento para adiar a fragilidade em pessoas idosas é um fenômeno bem estabelecido (KELAIDITI et al., 2015). De acordo com a revisão sistemática de Lorenzo-López et al. (2017), a desnutrição e o risco nutricional estão associados ao estabelecimento de fragilidade. Por outro lado, o consumo aumentado de proteínas e o maior consumo de antioxidantes na dieta estão associados ao menor risco de fragilidade.

As doenças onco-hematológicas, inclusive a SMD, são em grande parte diagnosticadas em adultos mais velhos, o que já pode justificar a associação com o estabelecimento da fragilidade. Entretanto, a presença de citopenias graves, o tratamento e a evolução da doença podem intensificar a síndrome de fragilidade (ABEL; KLEPIN, 2018). Assim como em outras neoplasias, a fragilidade entre pacientes com malignidades hematológicas reduz a tolerância ao tratamento antineoplásico e reduz a sobrevida global (KOLL; ROSKO, 2018). Portadores de síndrome mielodisplásica que apresentam fragilidade podem não se beneficiar com terapia intensiva, como hipometilantes e transplante alogênico de células tronco-hematopóéticas (LUSKIN et al., 2018).

## 1.7 LEPTINA

A identificação da leptina por Zhang et al. em 1994 construiu a base para a compreensão da fisiopatologia da obesidade. A leptina é codificada pelo gene *LEP* ou *OB* e, quando ativa, é composta por 146 aminoácidos. A estrutura dessa adipocitocina tem semelhança com o factor estimulador de colônias de



granulócitos (G-CSF) e com a família da interleucina (IL-6) (ZHANG et al., 1994; PEELMAN et al., 2014).

É uma proteína com função hormonal que pode ser encontrada no sangue periférico, osso, sangue de cordão umbilical e na medula óssea. É produzida principalmente no tecido adiposo e sua concentração se eleva em resposta ao aumento desse tecido corporal. Atua no sistema nervoso central, via hipotálamo, afim de aumentar a saciedade e conseqüentemente reduzir o consumo calórico, estimular a lipólise e suprimir a lipogênese (FANTUZZI; FAGGIONI, 2000; LICINIO et al., 2004; MORRIS; EDWARDS, 2018).

Quando há excesso de produção de leptina é gerada uma resistência a esse hormônio, que provoca um quadro semelhante ao que ocorre em indivíduos com deficiência congênita da produção de leptina, ocasionando excesso de adiposidade corporal e aumento da inflamação (CLAVIJO; GARCES, 2010; MOCKUS, 2001; DALAMAGA et al., 2013b). Indivíduos com ausência congênita de leptina possuem maior susceptibilidade a infecção. Essa ação de leptina no sistema imune decorre, na verdade, da resposta inflamatória e imune ao aumento do tecido adiposo corporal. Já foram identificadas funções como: elevação da capacidade fagocitária de macrófagos, quimiotaxia de células polimorfonucleares e aumento de citocinas pró-inflamatórias (FAROOQI et al., 2002; CARBONE; LA ROCCA; MATARESE, 2012). Sendo assim, a leptina possui funções importantes na gênese da inflamação e essenciais no controle da adiposidade corporal, da sensibilidade insulínica e da síndrome metabólica (DALAMAGA et al., 2013b).

Sobre a aplicação terapêutica, a administração de leptina reverte a obesidade mórbida relacionada à deficiência congênita dessa adipocitocina e parece possivelmente tratar a lipodistrofia, uma descoberta que levou à aprovação da leptina para o tratamento da lipodistrofia nos EUA e no Japão. Contrariamente, a obesidade comum, é caracterizada por tolerância à leptina, havendo perda da sensibilidade do organismo ao hormônio. Assim, a administração de leptina provou ser ineficaz para induzir a perda de peso por conta própria (FARR et al., 2015).

Além disso, níveis elevados de leptina desempenham papel chave no desenvolvimento de cânceres com relação bem estabelecida com obesidade, portanto, é um fator de mau prognóstico. Em adição, a leptina pode participar de várias etapas da migração e da invasão de células cancerígenas (metástase) através de mecanismos que levam à proteólise da matrix extracelular. Estudos epidemiológicos demonstram associação positiva entre a expressão de leptina no tecido tumoral e a metástase de alguns cânceres, como mama, cólon, esôfago, pulmão, ovário, pâncreas, estômago e tireóide (RAY et al., 2017; GHASEMI et al., 2019).

Ressalta-se ainda, que os receptores de leptina também estão presentes na membrana celular em uma variedade de células hematopoéticas, como células tronco hematopoéticas, células da linhagem eritróide, mielóide e linfoblástica (KONOPLEVA et al., 1999; MOUZAKI et al., 2009). Além da participação na hematopoese fisiológica, a leptina influencia a gênese e progressão de cânceres hematológicos. Em alguns estudos, a leptina foi apontada como uma citocina proliferativa e inibidora de apoptose de células leucêmicas, sugerindo também um papel desse hormônio na progressão da SMD para LMA (KONOPLEVA et al., 1999; TSOTRA et al., 2005).

Estudos prévios avaliando os níveis plasmáticos de leptina em indivíduos com SMD encontraram maior concentração dessa adipocitocina no grupo de doentes quando comparados ao grupo controle saudável. Ao estratificarem os pacientes com SMD de acordo com o cariótipo, encontrou-se maiores concentrações de leptina no grupo de alto risco e pior prognóstico (TSOTRA et al., 2005; DALAMAGA et al., 2007; HAN; WANG, 2015).

### **1.7.1 GENE da leptina**

O gene responsável pela codificação da leptina pode ser denominado de *LEP*, *OB*, *OBS* ou *LEPD*. Localiza-se no cromossomo 7 na região 7q31.3 e possui três éxons (NCBI, 2019). A primeira mutação do gene da leptina foi descrita em 1997 em indivíduos com obesidade severa devido a um tipo de

deficiência congênita de leptina (MONTAGUE et al., 1997). Estudos demonstram que variantes do gene *LEP* estão envolvidas na fisiopatologia da obesidade e são associadas ao risco de desenvolvimento de algumas neoplasias, incluindo cânceres hematológicos (HINUY et al., 2008; LIN et al., 2015; CHUN et al., 2018).

Ao longo dos últimos anos, vários polimorfismos do gene da leptina (*LEP*) vêm sendo identificados. No entanto, a maioria ainda não demonstrou propriedade funcional, que é a capacidade de exercer influência na expressão da proteína codificada. Por outro lado, estudos mais detalhados de variantes do gene *LEP* proporcionaram a descoberta de alguns polimorfismos com capacidade de alterar a expressão de leptina em alguns grupos populacionais. Dois exemplos de polimorfismos funcionais são o rs7799039 e o rs2167270 (TERRASI et al., 2009; FAN et al., 2014). Até o momento, nenhum estudo avaliou a prevalência desses polimorfismos do gene *LEP* entre pacientes com SMD.

#### **1.7.1.1 Polimorfismo G2548A (rs7799039)**

O polimorfismo de nucleotídeo único -2548G/A (rs7799039) consiste na substituição de uma base nitrogenada guanina (G) por uma adenina (A) na posição -2548 da região promotora 5' do gene *LEP* (HE et al., 2013). A média mundial da frequência genotípica do polimorfismo rs7799039 é de 50% AG, 29% GG e 21% AA, enquanto que a frequência alélica é de 0,54 para o alelo G e 0,46 para o alelo A (OPENSNP, 2019a) (**FIGURA 4**).

Trata-se de um polimorfismo que influencia a expressão da leptina, possivelmente ao nível da transcrição e impacta na secreção dessa adipocina pelo tecido adiposo. (HOFFSTEDT et al., 2002; HINUY et al., 2008). Estudo funcional com células neoplásicas de mama demonstrou que o polimorfismo -2548G/A (rs7799039) exerce influência na expressão gênica de leptina (TERRASI et al.2009).

A presença do alelo G foi associada à obesidade extrema (IMC superior a 35 Kg/m<sup>2</sup>). Estudo com mulheres no Brasil encontrou risco quatro vezes maior de obesidade em portadoras do alelo G. Houve também, associação entre a presença do alelo G e a elevação dos níveis plasmáticos de leptina (SKIBOLA et al., 2004; WANG et al., 2006; HINUY et al., 2008). No entanto, a literatura é controversa, com alguns estudos demonstrando associação entre o alelo A e o desenvolvimento de sobrepeso, obesidade e síndrome metabólica (BOUMAIZA et al., 2012; GÖRMÜŞ et al., 2014).

Quanto ao risco de surgimento de câncer, o alelo A foi associado ao maior risco de linfoma não Hodgkin (YANG et al., 2014), câncer de endométrio (BIEŃKIEWICZ et al., 2017) e câncer de próstata (HE et al., 2013). Adicionalmente, em uma metanálise recente envolvido 25.799 indivíduos, o alelo A foi associado ao maior risco de desenvolvimento de alguns cânceres (TANG et al., 2019).

#### **1.7.1.2 Polimorfismo A19G (rs2167270)**

O polimorfismo de nucleotídeo único A19G (rs2167270) consiste na substituição de uma base nitrogenada adenina (A) por uma guanina (G) na posição 19 da região 5'UTR do éxon 1 (HAGER et al., 1998; FAN et al., 2014). A média mundial da frequência genotípica do polimorfismo rs2167270 é de 49% AG, 40% GG e 11% AA, enquanto que a frequência alélica é de 0,65 para o alelo G e 0,35 para o alelo A (OPENSNP, 2019b) (**FIGURA 4**).

De acordo com estudos funcionais, possivelmente o polimorfismo A19G atua no desequilíbrio da região promotora e, portanto, influencia a transcrição gênica, desequilibrando a produção de leptina (HART SAILORS et al., 2007; DASGUPTA et al., 2014). A presença do alelo G foi associada ao aumento de sobrepeso e obesidade e de diabetes mellitus (JIANG et al., 2004; PAWLIK et al., 2017).

Por outro lado, um grande número de estudos tem investigado a possível associação entre o polimorfismo A19G e o risco de câncer. Recentemente, uma metanálise envolvendo 19.989 indivíduos de diferentes etnias encontrou evidências da associação entre a presença do alelo A e a diminuição da susceptibilidade ao câncer, em especial neoplasias do cólon e reto e linfoma não-Hodgkin (YANG et al., 2019).

**FIGURA 4.** Estrutura e posição de dois polimorfismos no gene da leptina.



Fonte: Adaptado de Okpechi et al. (2010).

## 2 HIPÓTESES

1. Pacientes com SMD apresentam elevada prevalência de comorbidades e síndrome metabólica.
2. Pacientes com SMD apresentam excesso de adiposidade corporal, mais comprometimento nutricional (fragilidade, baixa força e reserva muscular).
3. O consumo habitual de macro e micronutrientes (vitaminas e minerais) encontra-se inadequado entre os indivíduos avaliados.
4. Os níveis séricos de leptina estão aumentados entre os pacientes com SMD, em especial entre o grupo de maior risco.
5. Os níveis séricos de leptina se relacionam com o estado nutricional.
6. Os dois polimorfismos estudados (rs7799039 e rs2167270) são associados à presença de SMD, aos níveis de leptina e ao estado nutricional dos pacientes.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

Avaliar a relação entre estado nutricional, síndrome metabólica, nível sérico de leptina e polimorfismos do gene *LEP* em pacientes adultos com síndrome mielodisplásica atendidos no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Investigar características demográficas e clínicas dos pacientes com SMD e controles;
- Determinar a prevalência de comorbidades e síndrome metabólica nos indivíduos estudados;
- Determinar a situação nutricional (consumo alimentar e antropometria) dos casos e controles;
- Verificar o grau de fragilidade dos pacientes com SMD dos pacientes com SMD;
- Mensurar os níveis séricos de leptina nos indivíduos estudados;
- Identificar os polimorfismos de único nucleotídeo rs7799039 e rs2167270 do gene *LEP* dos pacientes com SMD e controles;
- Associar os achados moleculares com as variáveis clínicas, bioquímicas e de estado nutricional encontradas nos pacientes com SMD.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de estudo e casuística**

O estudo é do tipo transversal. Foram avaliados 102 pacientes com SMD e 102 controles saudáveis pareados de acordo com o sexo e idade. O recrutamento dos pacientes foi feito no ambulatório de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio através de adesão espontânea, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram incluídos no grupo de casos, os participantes acima de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de SMD, confirmados por diagnóstico laboratorial, segundo os critérios da OMS (ARBER, 2016) e diagnóstico de exclusão (MAGALHÃES et al., 2018; WEINBERG et al., 2019), foram excluídos pacientes que estavam em tratamento crônico de doenças como a Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA). Foram utilizadas, para fins comparativos, amostras de controles sem SMD, sem infecção e que apresentem exames hematológicos dentro dos valores normais.

### **4.2 Aspectos éticos**

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio, parecer nº 1.513.488 (ANEXO III).

A pesquisa atendeu às preconizações da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que trata as diretrizes e normas reguladoras envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012). As normas de biossegurança da Lei nº 11.105 de março de 2005, regulamentada pelo decreto nº 5.591 de 22 de novembro foram respeitadas em todas as etapas do estudo, assim como o descarte de material biológico realizado conforme a resolução da diretoria colegiada – RDC 306 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, de 7 de dezembro de 2004.



### 4.3 Variáveis estudadas

As variáveis estudadas foram: características demográficas (sexo, idade e classificação OMS), prognóstico (estratificação de risco) da doença, presença de comorbidades, além de variáveis: antropométricas (peso, altura, dobras cutâneas, circunferências); de fragilidade e força de preensão manual; de consumo alimentar (recordatório alimentar de 24h); de avaliação laboratorial (hemograma, níveis séricos de triacilglicerol, de HDL-colesterol, de LDL-colesterol, de colesterol total, de glicemia de jejum, de leptina) e análise genética (análise dos polimorfismos do gene *LEP*). Os dados clínicos e demográficos foram obtidos através de entrevista, de avaliação clínica e da análise dos prontuários.

### 4.4 Antropometria

#### 4.4.1 Peso, altura e IMC

Peso e altura foram aferidos por meio de métodos convencionais, com auxílio de estadiômetro e balança antropométrica. Para aferição da altura, o participante estava em pé, descalço, com os calcanhares juntos, costas retas e os braços estendidos na lateral do corpo, com a cabeça ereta e os olhos fixos à frente, na linha do horizonte. Para aferição do peso, o paciente se posicionou em pé, no centro da balança com o peso corporal igualmente distribuído entre os pés e com roupas leves (MUSSOI, 2014).

O Índice de Massa Corpórea (IMC) foi determinado a partir da seguinte equação:  $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{altura(m}^2\text{)}$ . A classificação deste índice ocorreu de acordo com WHO (1995) (**QUADRO 5**) para indivíduos com idade <65 anos e de acordo com Lipschitz (1994) para idosos, que considera eutrófico, idoso com  $IMC >22$  e  $<27$  kg e idosos com excesso de peso com  $IMC > 27$  kg/m<sup>2</sup>.

**QUADRO 5-** Critérios de classificação do IMC.

<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL</b>
<18,5	Desnutrição
18,5 a 24,9	Eutrofia
25 a 29,9	Sobrepeso
≥30	Obesidade

Fonte: OMS (1995).

**4.4.2 Percentual de gordura corporal**

A determinação do percentual de gordura seguiu o protocolo de Durnin & Womersley (1974) e Siri (1961).

- Equação para homens: Densidade Calórica (DC)=  $1,1765 - 0,0744 \text{ Log}_{10} \Sigma(\text{DCT}, \text{DCSE}, \text{DCB}, \text{DCSI})$
- Equação para mulheres:  $\text{DC} = 1,1567 - 0,0717 \text{ Log}_{10} \Sigma(\text{DCT}, \text{DCSE}, \text{DCB}, \text{DCSI})$
- Equação percentual de gordura:  $\%GC = \%G = [(4,95/\text{DC}) - 4,50] \times 100$

A dobra cutânea tricípital (DCT) foi medida na direção vertical, na face posterior do braço direito, paralelamente ao eixo longitudinal, no ponto médio entre a borda súpero-lateral do acrômio e o olécrano. A aferição da dobra cutânea bicípital (DCB) foi feita no mesmo nível da DCT, na parte anterior do braço. A dobra cutânea subescapular (DCSE) foi realizada abaixo do ângulo inferior da escápula e a dobra cutânea suprailíaca (DCSI) foi realizada acima da crista ilíaca, sobre a linha média axilar (DUARTE; CASTELLANI, 2002).

Para a aferição das dobras cutâneas, foi utilizado um adipômetro científico da marca Cescof®. Foi considerado um percentual de gordura elevado quando o paciente apresentasse valor > 25% (homens) ou > 35% (mulheres) (CHUMLEA et al., 2002).

**4.4.3 Circunferências corporais**

A circunferência do braço foi obtida a partir do ponto médio do braço. Os critérios de diagnóstico utilizados foram baseados nos descritos por Frisancho (1981).

Para aferição da circunferência da cintura (CC) de adultos e idosos, posicionou-se a fita inelástica entre o último arco costal e crista íliaca. A circunferência do quadril (CQ) foi aferida na região mais proeminente das nádegas (MUSSOI, 2014).

A classificação da CC medida ocorreu de acordo com o preconizado na *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP III, 2001) (**QUADRO 7**). A relação cintura quadril (RCQ) foi utilizada como indicador de risco cardiovascular e de distribuição de gordura corporal. Valores de RCQ foram considerados aumentados quando foi  $\geq 1,0$  entre homens ou  $\geq 0,85$  entre mulheres (MUSSOI, 2014).

A Circunferência da Panturrilha (CP) foi aferida na maior circunferência dessa região corporal. CP < 31cm foi considerada diminuída ou inadequada (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

#### **4.5 Polifarmácia, dependência transfusional e sobrecarga de ferro**

A presença de polifarmácia foi definida como o uso concomitante de quatro ou mais drogas (CASTELLI et al., 2017). Enquanto que a dependência transfusional foi estabelecida quando o paciente foi submetido a 8 ou mais transfusões no período de dois meses. A presença de sobrecarga de ferro foi definida quando o paciente apresentava valores séricos de ferritina  $\geq 1.000$  ng/mL.

#### **4.6 Fragilidade**

A mensuração do grau de fragilidade foi efetuada através da ferramenta *Clinical Frailty Scale* (CFS) (**ANEXO II**). A CFS é uma escala validada para avaliar e estratificar pacientes de acordo o grau de fragilidade, foi criada em 2005, e é uma ferramenta semiquantitativa que fornece uma pontuação global variando de 1 (muito ativo) a 9 (doente terminal) e vem se mostrando uma ferramenta preditora de sobrevida global (ROCKWOOD et al., 2005; KOLL; ROSKO, 2018). Pacientes com escore da CSF  $\geq 5$  foram considerados frágeis (LUSKIN, 2018).

#### **4.7 Força muscular**

A força muscular foi avaliada a partir da força de preensão palmar, com um auxílio de dinamômetro científico da marca Lafayette®. O participante estava sentado em uma cadeira e com braço e antebraço formando um ângulo de 90°, sendo encorajado a apertar o dinamômetro o mais forte possível. Após três repetições com breve intervalo de tempo, foi registrada a maior medida. Força de preensão manual < 30kg (homens) ou < 20kg (mulheres) foi considerada diminuída ou inadequada (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

#### **4.8 Mini avaliação nutricional**

A Mini Avaliação Nutricional (MAN) foi aplicada em todos os pacientes, instrumento validado para idosos, recomendado pelo Consenso Brasileiro de Nutrição Oncológica. Auxilia o profissional na avaliação de diferentes aspectos que interferem negativamente no estado nutricional, como: aspectos antropométricos, alimentares, sociais, psicológicos e de polifarmácia. Os participantes com pontuação 24 a 30 foram considerados com estado nutricional normal, com pontuação 17 a 23,5 em risco de desnutrição e com pontuação inferior a 17 desnutridos (**ANEXO I**) (AMORIM SENA PEREIRA et al., 2014; INCA, 2015).

#### **4.9 Avaliação do consumo alimentar**

O consumo alimentar foi avaliado através da aplicação e análise do recordatório de 24h de dois dias, sendo um dia de final de semana. Na impossibilidade de aplicação do recordatório de forma presencial, o mesmo foi realizado através de ligação telefônica. O instrumento foi aplicado por profissional treinado.

Para auxiliar o entrevistado e fornecer maior confiabilidade de suas respostas foi utilizado o registro fotográfico com ilustrações de utensílios domésticos e porções de alimentos (ZABOTTO; VIANNA; GIL, 1996). Todos os alimentos relatados foram registrados em medidas caseiras. Os alimentos e

preparações contidas nos recordatórios com as respectivas medidas caseiras foram transformados em gramaturas (PINHEIRO et al. 2005; SABRY; SAMPAIO; BEZERRA, 2013)

Em seguida, os recordatórios foram registrados no Software de Avaliação Nutricional *Dietwin* Profissional® versão 3.0, para análise quantitativa do consumo alimentar dos participantes. Os valores médios de consumo dos nutrientes foram obtidos com o auxílio do MSM (*Multiple Source Method*). Os critérios de análise foram baseados nas *Dietary Reference Intakes* (DRIs) (OTTEN; HELLWIG; MEYERS, 2005).

A análise do percentual de energia distribuído nos macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídeos) foi baseada na recomendação da AMDR (*Acceptable Macronutrient Distribution Range*) (OTTEN; HELLWIG; MEYERS, 2005). Adicionalmente, foi considerada como adequada a ingestão de gordura saturada ( $\leq 7\%$  do VCT), poliinsaturada ( $\leq 10\%$  do VCT) e monoinsaturada ( $\leq 20\%$  do VCT) (SPOSITO et al, 2007).

#### **4.10 Coleta de sangue e preparação das amostras**

Para análise de leptina foram coletados 5ml de sangue venoso em tubo com gel separador. Para extração do DNA e separação do plasma para dosagem de leptina foram colhidos 5mL de sangue venoso com anticoagulante EDTA (Ácido Etilenodiamino Tetraacético). As amostras de sangue foram então centrifugadas a 3.500 rpm por 15 minutos para obtenção do soro e plasma, respectivamente. As amostras foram estocadas em freezer  $-80^{\circ}\text{C}$  no Laboratório de Citogenômica do Câncer/UFC. Os pacientes estavam em jejum de 12 horas.

#### **4.11 Hemograma e perfil bioquímico**

Os dados de hemograma, albumina e do perfil lipídico (triacilglicerol (TG), colesterol total (CT) e lipoproteína de alta densidade (HDL-C) foram coletados a partir de análise de prontuários. Para a determinação da

lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) foi utilizada a seguinte fórmula: LDL-C = colesterol total - (HDL-C + triacilglicerol/5).

Os pontos de corte dos valores de diagnóstico de citopenias a partir do hemograma são: hemoglobina < 13 g/dL (homens) ou < 12 g/dL (mulheres); neutrófilos <  $1,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ ; plaquetas <  $150 \times 10^3/\text{mm}^3$  (GREENBERG et al., 2016).

#### 4.12 Determinação de leptina

Para determinação sérica de leptina foi utilizado o kit comercial imunoenzimático ELISA de captura, para seres humanos da marca Invitrogen Termo Fisher®, que mensura leptina total. O ensaio seguiu o protocolo do fabricante.

#### 4.13 Diagnóstico de síndrome metabólica

Os critérios de diagnóstico para síndrome metabólica (MetS) foram baseados nas diretrizes preconizadas pelo National Cholesterol Education Program's Adult/ Treatment Panel III (NCEP/ATP III, 2001). Para o diagnóstico da MetS, o indivíduo deve apresentar três ou mais critérios diagnósticos, descritos no **QUADRO 7**.

**QUADRO 7-** Critérios diagnósticos de síndrome metabólica.

<b>CRITÉRIOS</b>	<b>DEFINIÇÃO</b>
<b>Obesidade abdominal</b>	
Homens	≥102 cm
Mulheres	≥88 cm
<b>Lipoproteína de alta densidade (HDL-C)</b>	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
<b>Pressão arterial</b>	
Sistólica	≥ 130 ou tratamento para HAS
Diastólica	≥ 85 ou tratamento para HAS
<b>Triacilglicerol</b>	
≥ 150 mg/dL	
<b>Glicemia</b>	
Jejum ≥ 100 mg/dL	

Fonte: (NCEP/ATP III, 2001).

## **4.14 Estudo molecular: análise genética**

### **4.14.1 Extração de DNA**

Após coleta de sangue periférico em tubo de EDTA e separação do plasma, adicionou-se 25ml de solução de lise (cloreto de amônio e bicarbonato de amônio), a solução foi incubada por 15 minutos em banho de gelo para hemólise. Em seguida, centrifugou-se a 3000 rpm durante 10 minutos a 4°C. Após descarte do sobrenadante, repetiu-se o processo de lise até obtenção do pellet. Adicionou-se 250 µL de PBS e 750 µL de trizol e armazenou-se a -80° C no Laboratório de Citogenômica do Câncer/UFC.

A extração de DNA foi realizada a partir da utilização de Trizol Reagente® de acordo com o protocolo do fabricante. Na amostra anteriormente armazenada com Trizol, foram adicionados 1µL de glicogênio e 200µL de clorofórmio para precipitação de RNA e posterior centrifugação a 14000 rpm por 30 minutos a 4° C. Retirou-se o sobrenadante e foi adicionado 500 µL de BEB (Back Extraction Buffer). Após incubação de 30 minutos, sob agitação constante a 25°C, a amostra foi centrifugada a 12000g por 15 minutos a 4°C. Em seguida o sobrenadante e a interfase foram transferidos para um novo tubo, foram adicionados 400 µL de isopropanol e a amostra foi incubada a -20°C por 12 horas. Em seguida, a amostra foi novamente centrifugada a 14000 rpm por 30 minutos a 4°C. Retirou-se o sobrenadante e a lavagem com etanol 70% foi repetida. Em seguida, foi adicionado ao pellet água DNase e RNase free. A quantificação do DNA foi realizada no NANODROP® e armazenado a -80°C no Laboratório de Citogenômica do Câncer/UFC.

### **4.14.2 PCR em tempo real**

Foi utilizado o ensaio de discriminação alélica para genotipagem dos polimorfismos de único nucleotídeo rs7799039 e rs2167270 com o uso de oligonucleotídeos e sondas Taqman® Assay Probes (Applied Biosystems, California, USA), do equipamento de PCR em tempo real 7500 Fast Real Time PCR System (Applied Biosystems, California, USA). As amostras de DNA

extraídas dos casos de SMD e controles foram diluídas e padronizadas em 50 ng, após quantificação estimada através de leitura espectrofotométrica pelo equipamento Nanodrop (Thermo Fisher Scientific®, Shanghai, China). O PCR quantitativo foi realizado seguindo as seguintes condições: 50°C por 2 minutos, 95°C por 10 minutos e 40 ciclos de amplificação (95°C por 15 segundos e 60°C por 1 minuto). Para cada ciclo, o programa 7500 Fast SDS System Software plotou os resultados da discriminação alélica em gráficos que ilustram a emissão de fluorescência em cada amostra submetida à amplificação.

#### 4.15 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software Statistical Product and Service Solutions - SPSS®* (versão 19). As variáveis qualitativas foram analisadas por dispersão de frequência pelo teste de qui-quadrado ( $\chi^2$ ), quando o número de informações disponíveis for inferior ao limite mínimo para o  $\chi^2$ , foi aplicado o Teste Exato de Fisher. Posteriormente, os dados foram submetidos à análise de regressão logística multinomial.

As diferenças entre as distribuições alélicas e genotípicas e a análise do Equilíbrio de Hardy-Weiberg ( $p > 0,05$ ) foram analisadas com o teste de qui-quadrado (com um grau de liberdade) ou teste exato de Fisher. O teorema de Hardy-Weinberg avalia o princípio do equilíbrio gênico no processo evolutivo de populações e é uma importante análise na verificação da população proposta nos estudos de polimorfismos.

Todos os genótipos para os dois polimorfismos avaliados neste estudo foram divididos e analisados em três modelos genéticos distintos, de acordo com estudo por Clarke et al. (2011):

1. modelo de distribuição genotípica- correspondendo à associação do genótipo selvagem versus o genótipo heterozigótico versus o genótipo polimórfico;

2. modelo genético dominante- correspondendo à associação do genótipo selvagem versus o genótipo heterozigoto + genótipo polimórfico e

3. modelo genético recessivo- correspondendo à associação do genótipo polimórfico versus o genótipo heterozigoto + genótipo selvagem.



As variáveis contínuas foram testadas quanto à distribuição de normalidade usando o teste de Kolmogorov-Smirnov. A comparação das médias ocorreu através dos testes *t* de Student ou ANOVA, quando a distribuição era normal ou através dos testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis, quando a distribuição não era normal. Os valores observados para as variáveis contínuas foram submetidos à análise de correlação, sendo os resultados expressos como o coeficiente de correlação de Pearson (*r*) e o nível de significância foi fixado em  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

### 5.1. Características clínicas

Foram avaliados 102 pacientes com SMD e 102 controles, pareados de acordo com sexo e idade. A maioria dos participantes do estudo, 62,3% (n= 64), era do sexo feminino. A idade média dos pacientes com SMD foi 72,07 anos  $\pm$  11,63 [38 - 96] e dos controles foi 69,24  $\pm$  9,24 [40 - 92]. Não houve diferença significativa entre a idade dos grupos SMD e controles ( $p= 0,066$ ). De acordo com a estratificação da idade entre o grupo SMD, 77,5% (n= 79) dos pacientes possuíam idade igual ou superior a 65 anos.

De acordo com a classificação WHO (2016), 71,6% dos pacientes com SMD foram classificados como baixo risco (SMD-DU, SMD-DM, SMD-AS-DU, SMD-AS-DM e SMD com del (5q) isolada) e 28,4% como alto risco (SMD-EB I e SMD-EB II) e de acordo com a estratificação de prognóstico proposta pelo IPSS-R (2012), maior percentual dos pacientes, 28,4% (n= 29), possuía baixo risco de progressão da doença (**TABELA 1**).

A maioria dos casos apresentaram biópsia óssea hiperclular (48%; n= 49) e ausência de fibrose (60,8%; n= 61). A displasia mais prevalente entre os pacientes com SMD foi diseritropoese (80,4%; n= 82). Mais de uma displasia simultaneamente, foi observada em 70,6% (n= 72) dos casos. Anemia foi a citopenia periférica mais prevalente entre os pacientes, presente em 89,2% (n= 91). Duas ou três citopenias simultâneas foram observadas em 69,2% (n= 71). Dependência transfusional, sobrecarga de ferro e LDH elevado estavam presentes em 36,3% (n= 37), 13,7% (n= 14) e 25,5% (n= 26) respectivamente (**TABELA 1**).

**TABELA 1.** Características clínicas e demográficas dos pacientes com síndrome mielodisplásica (n= 102), Fortaleza, Ceará, 2016-2017. continua...

	Variáveis	N	%
Gênero	Feminino	66	64,7
	Masculino	36	35,3
Idade	< 65 anos	23	22,5
	≥ 65 anos	79	77,5
Idade (IPSS-R 2012)	≤ 60 anos	17	16,7
	> 60 - ≤ 70 anos	18	17,6
	> 70 - ≤ 80 anos	45	44,1
	> 80 anos	22	21,6
Classificação OMS (2016)	SMD-DU	10	9,8
	SMD-DM	42	41,2
	SMD-AS-DU	5	4,9
	SMD-AS-DM	12	11,8
	SMD com del(5q) isolada	4	3,9
	SMD-EB I	16	15,7
	SMD-EB II	8	7,8
	SMD-t	5	4,9
Classificação IPSS-R (2012)	Muito baixo (≤ 1,5)	7	6,9
	Baixo (> 1,5 – 3)	29	28,4
	Intermediário (> 3 – 4,5)	19	18,6
	Alto (> 4,5 – 6)	8	7,8
	Muito alto (> 6)	9	8,8
	NA	30	29,5
Celularidade da MO	Hipocelular	19	18,6
	Normocelular	10	9,8
	Hiper celular	49	48,0
	NA	24	23,6
Fibrose da MO	Sim (MF 2-3)	17	16,6
	Não (MF 0-1)	61	60,8
	NA	24	23,6
Dependência Transfusional	Sim	37	36,3
Percentual de Blastos MO	≥ 5%	24	23,5
Sobrecarga de Ferro	Ferritina ≥1.000ng/mL	14	13,7
LDH elevado	LDH > 250 UI/L	26	25,5
Diseritropoese	Sim	82	80,4
Disgranulopoese	Sim	40	39,2
Dismegacariopoese	Sim	79	77,5
Número de Displasias	Uma	30	29,4
	Duas	44	43,1
	Três	28	27,5
Hemoglobina	Hb < 10g/dL	65	63,7
Neutrófilos	Neut. < 0,8 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	18	17,6
Plaquetas	Plaq. < 100 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	44	43,1

**TABELA 1.** Características clínicas e demográficas dos pacientes com síndrome mielodisplásica (n= 102), Fortaleza, Ceará, 2016-2017. Conclusão..

Anemia	Hb < 13g/dL (Homem)	91	89,2
	Hb < 12g/dL (Mulher)		
Neutropenia	Neut. < 1,8 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	53	52,0
Plaquetopenia	Plaq. < 150 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	60	58,8
Número de citopenias	Uma	31	30,4
	Duas	40	39,2
	Três	31	30,4

Legenda: NA: Não avaliado; OMS: Organização mundial da saúde; IPSS-R: Sistema internacional de score prognóstico revisado; MF: Mielofibrose; MO: Medula óssea. SMD-DU: Síndrome mielodisplásica com displasia em única linhagem; SMD-DM: SMD com displasia em múltiplas linhagens; SMD-AS-DU: SMD com sideroblastos em anel com displasia em única linhagem; SMD-AS-DM: SMD com sideroblastos em anel com displasia em múltiplas linhagens; SMD-EB I: SMD com excesso de blastos 1; SMD-EB II: SMD com excesso de blastos 2; SMD-t: SMD relacionada à terapia; LDH: Lactato desidrogenase; Hb: Hemoglobina; Neut.: Neutrófilo; Plaq.: Plaquetas.

## 5.2 Comorbidades

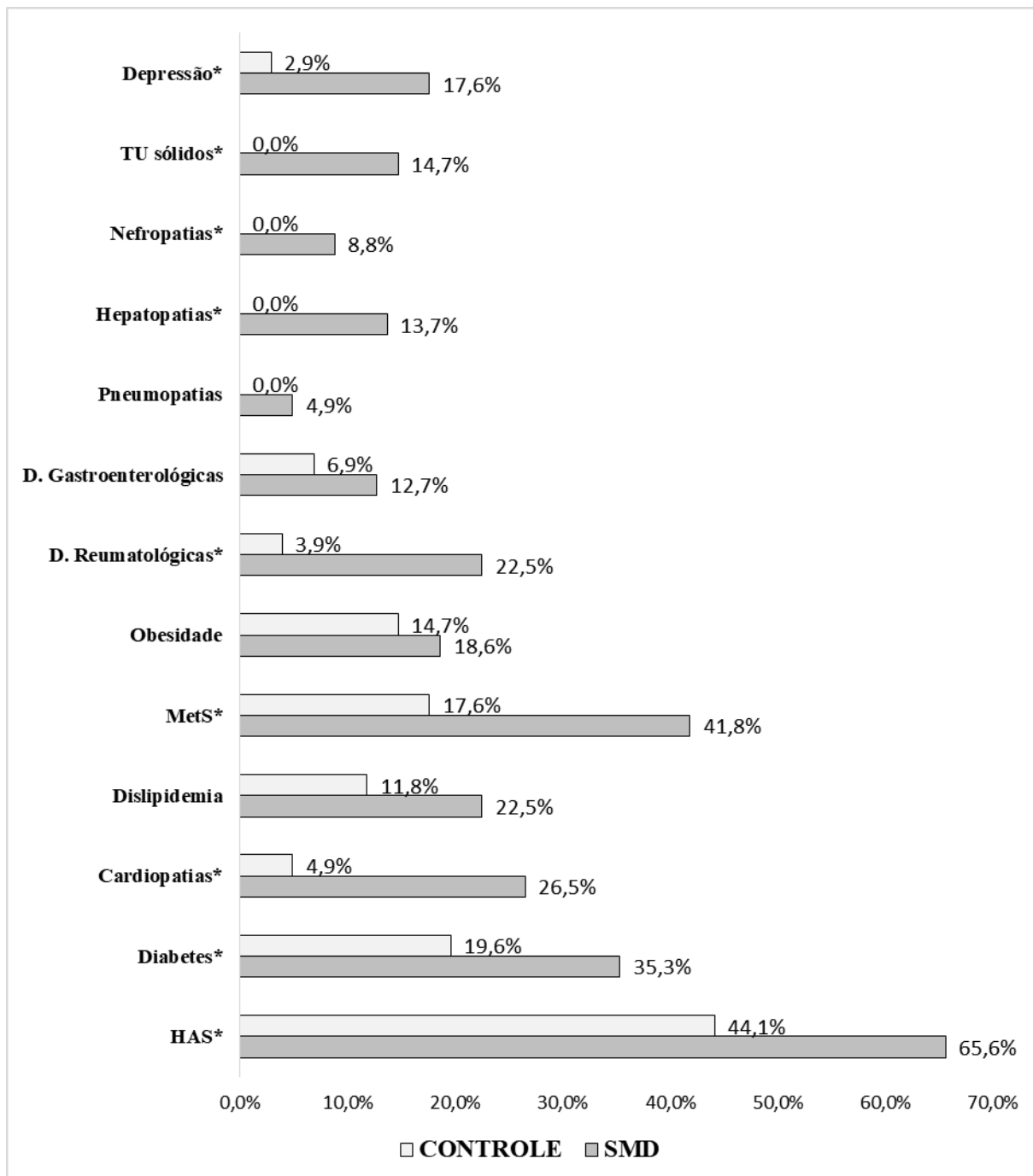
Em relação às comorbidades, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Síndrome Metabólica (MetS), Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) e cardiopatias foram as mais prevalentes entre os pacientes com SMD e entre os controles foram: HAS, DMT2, MetS e obesidade. Adicionalmente, a presença de algumas comorbidades foram significativamente mais prevalentes no grupo com SMD: HAS ( $p < 0,001$ ); DM ( $p = 0,018$ ); cardiopatias ( $p < 0,001$ ); doenças reumatológicas ( $p < 0,001$ ); hepatopatias ( $p < 0,001$ ); MetS ( $p < 0,001$ ); presença de tumor sólido ( $p < 0,001$ ); depressão ( $p = 0,001$ ) e nefropatias ( $p = 0,003$ ) (**GRÁFICO 1**).

Considerando apenas o grupo com SMD, houve associação significativa entre a presença de HAS ( $p = 0,006$ ), diabetes ( $p = 0,049$ ), doenças reumatológicas ( $p = 0,021$ ), cardiopatias ( $p = 0,032$ ), dislipidemia ( $p = 0,021$ ), síndrome metabólica ( $p = 0,048$ ) e polifarmácia ( $p = 0,034$ ) e idade igual ou superior a 65 anos.

Ainda avaliando o grupo com SMD, a presença de cardiopatia foi associada significativamente à sobrecarga de ferro (ferritina  $\geq 1.000$  ng/mL) ( $p = 0,025$ ). Houve associação significativa entre dependência transfusional, a presença de cardiopatias ( $p = 0,038$ ) e a presença de MetS ( $p = 0,049$ ). Não houve

associação significativa entre as demais comorbidades e essas condições clínicas ( $p > 0,05$ ).

**GRÁFICO 1.** Prevalência de comorbidades em pacientes com SMD e controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.



Legenda: HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica, MetS: Síndrome Metabólica, TU sólido: Tumor sólido, D. Gastroenterológicas: Doenças gastroenterológicas, D. Reumatológicas: Doenças Reumatológicas. \*  $p < 0,05$ . Teste de Qui-quadrado.

## 5.6 Consumo alimentar

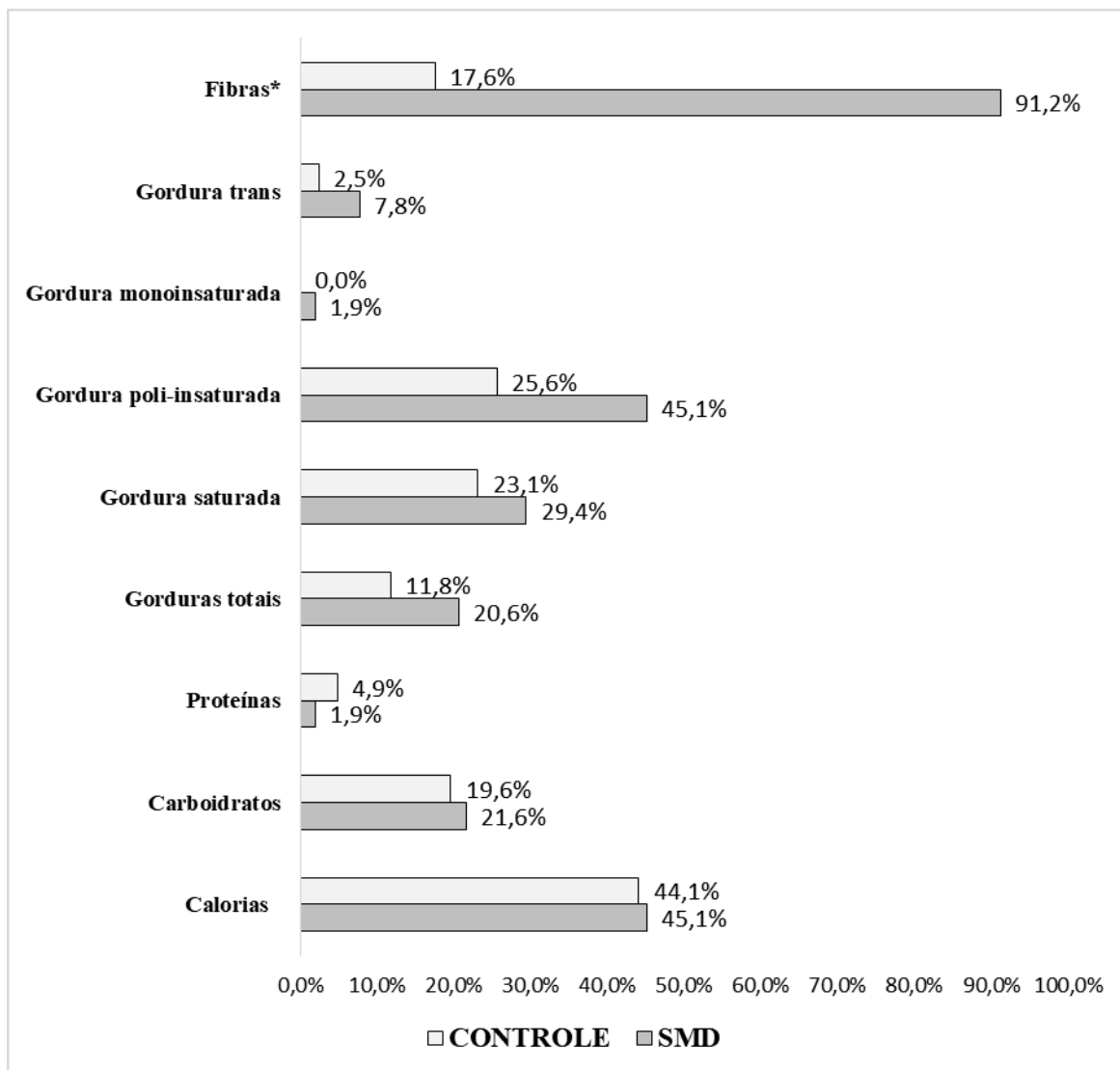
Os nutrientes com prevalência de inadequação do consumo superior a 90% entre os pacientes com SMD foram: fibras (91,1%; n= 93), vitamina D (98,0%; n= 100), vitamina B9 ou ácido fólico (96,1%; n=98), vitamina B6 (91,1%; n= 93), selênio (100,0%; n=102); magnésio (98,0%; n= 100) e cálcio (97,2% n= 99) (**GRÁFICOS 2-4**).

Pacientes com SMD referiram significativamente maior inadequação do consumo habitual de fibras ( $p= 0,003$ ) quando comparados ao grupo controle. Não houve diferença significativa na prevalência de inadequação do consumo habitual médio dos macronutrientes: calorias ( $p= 0,340$ ), carboidratos ( $p= 0,237$ ), proteínas ( $p= 0,360$ ) e gorduras totais ( $p= 0,287$ ) e dos subtipos de ácidos graxos: gordura saturada ( $p= 0,451$ ), gordura poli-insaturada ( $p= 0,340$ ), gordura monoinsaturada ( $p= 0,603$ ) e gordura *trans* ( $p= 0,159$ ) entre os dois grupos (**GRÁFICO 2**).

Em relação à ingestão de micronutrientes, não houve diferença na prevalência de inadequação do consumo habitual das vitaminas: vitamina A ( $p= 0,820$ ), vitamina B1 ( $p= 0,653$ ), vitamina B2 ( $p= 0,828$ ), vitamina B6 ( $p= 0,258$ ), vitamina B9 ou ácido fólico ( $p= 0,872$ ), vitamina B12 ( $p= 0,567$ ), vitamina C ( $p= 0,537$ ), vitamina D ( $p= 0,760$ ) e vitamina E ( $p= 0,874$ ) e dos minerais: cálcio ( $p= 0,232$ ), ferro ( $p= 0,214$ ), cobre ( $p= 0,074$ ), magnésio ( $p= 0,563$ ), manganês ( $p= 0,651$ ), selênio ( $p= 0,682$ ) e zinco ( $p= 0,424$ ) entre o grupo com SMD e os controles (**GRÁFICOS 3-4**).

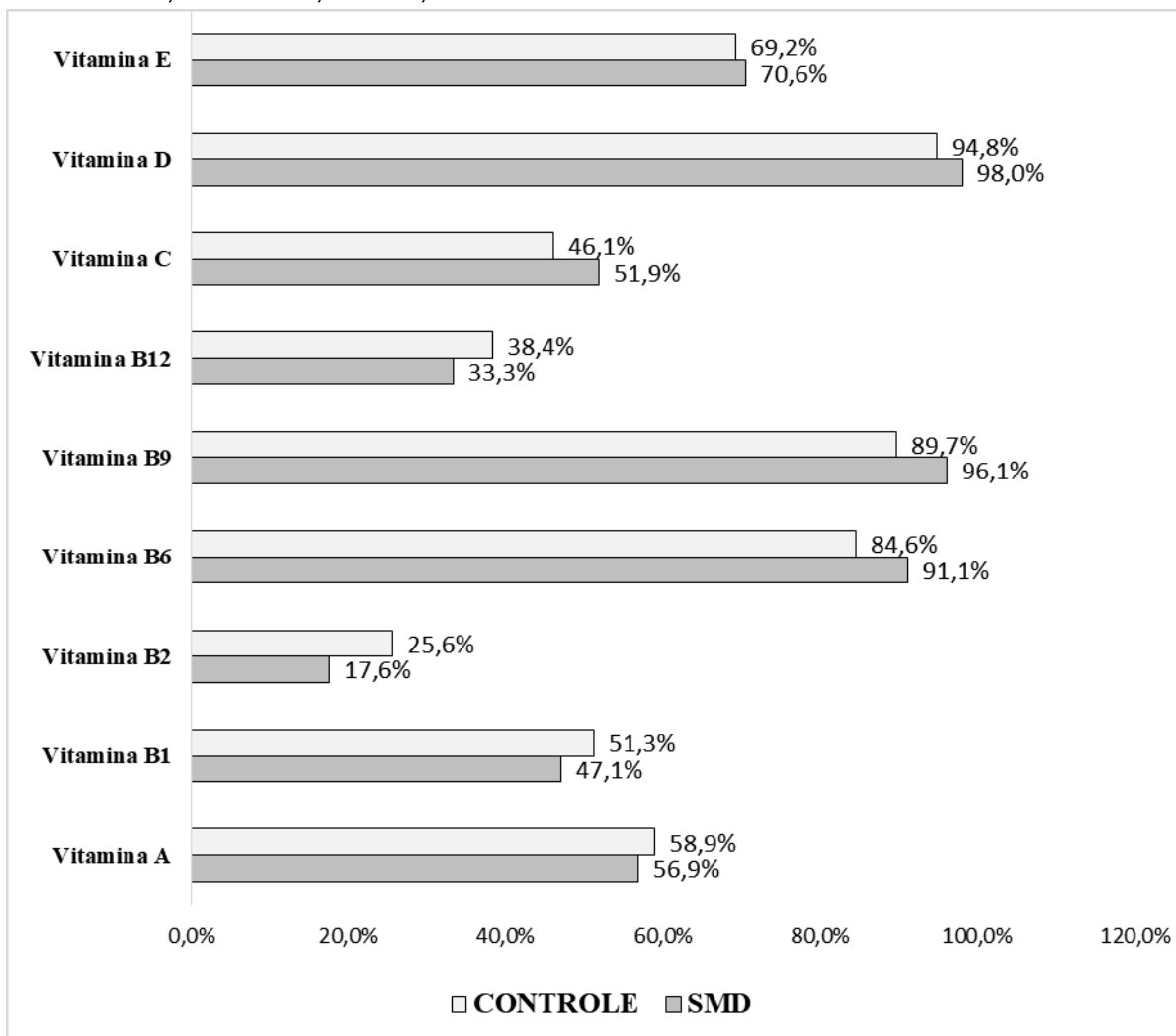
Ao analisar os valores brutos de ingestão alimentar dos nutrientes, encontrou-se que pacientes com SMD apresentaram consumo habitual significativamente maior de calorias ( $p= 0,001$ ), de carboidratos ( $p< 0,001$ ), de gordura total ( $p= 0,018$ ), de gordura *trans* ( $p= 0,013$ ), de cobre ( $p= 0,003$ ) e de ferro ( $p< 0,001$ ) quando comparados ao grupo controle (**TABELA 2**). Por outro lado, considerando apenas o grupo de pacientes com SMD, os idosos ( $\geq 65$  anos) consumiram significativamente menos calorias ( $p= 0,023$ ), carboidratos ( $p= 0,020$ ), vitamina C ( $p= 0,037$ ) e selênio ( $p= 0,004$ ).

**GRÁFICO 2.** Prevalência de inadequação do consumo habitual de macronutrientes, fibras e ácidos graxos, de acordo com pontos de cortes estabelecidos, entre pacientes com SMD e controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.



Fonte: autor. \*  $p < 0,05$ . Teste de Qui-quadrado.

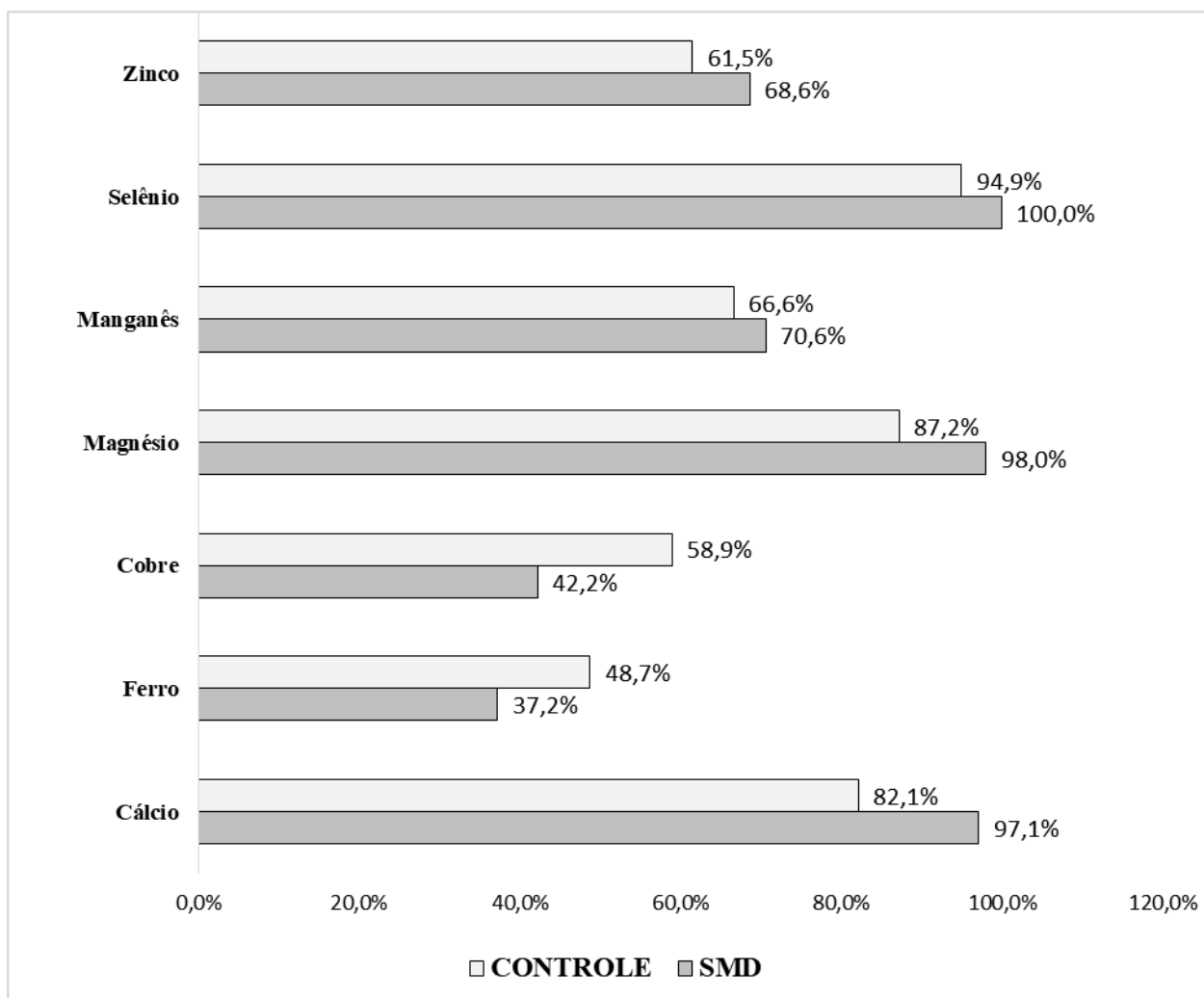
**GRÁFICO 3.** Prevalência de inadequação do consumo habitual de vitaminas, de acordo com pontos de cortes estabelecidos, entre pacientes com SMD e controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.



Fonte: autor.  $p > 0,05$ . Teste de Qui-quadrado.



**GRÁFICO 4.** Prevalência de inadequação do consumo habitual de minerais, de acordo com pontos de cortes estabelecidos, entre pacientes com SMD e controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.



Fonte: autor.  $p > 0,05$ . Teste de Qui-quadrado.

**TABELA 2.** Comparação entre a ingestão alimentar habitual dos pacientes com SMD e dos controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.

Nutrientes	Grupo SMD	Grupo controle	p value
Calorias (kcal/dia)	1811,2 ± 566,6	1489,38 ± 371,4	<b>0,001</b> €
Carboidrato (g/dia)	259,88 ± 87,1	189,73 ± 45,3	<b>&lt; 0,001</b> *
Proteína (g/dia)	73,84 ± 24,5	73,82 ± 25,8	0,998€
Gordura total (g/dia)	52,50 ± 20,6	45,83 ± 11,6	<b>0,018</b> *
Gordura saturada (%/dia)	8,11 ± 2,84	8,59 ± 2,20	0,288*
Gordura poliinsaturada (%/dia)	6,63 ± 1,83	7,02 ± 1,76	0,251*
Gordura monoinsaturada (%/dia)	7,31 ± 2,14	7,95 ± 1,93	0,104*
Gordura trans (%/dia)	0,72 ± 0,65	0,53 ± 0,21	<b>0,013</b> *
Fibra (g/dia)	14,83 ± 7,94	15,11 ± 6,67	0,848*
Vitaminas			
Vitamina A (µg/dia)	699,91 ± 341,1	653,49 ± 388,8	0,489€
Vitamina B1 (mg/dia)	1,46 ± 0,96	1,35 ± 1,57	0,641*
Vitamina B2 (mg/dia)	1,43 ± 0,72	2,39 ± 2,45	<b>0,038</b> €
Vitamina B6 (mg/dia)	1,02 ± 0,33	0,92 ± 0,36	0,134*
Vitamina B9 (µg/dia)	196,11 ± 114,1	168,21 ± 92,2	0,174€
Vitamina B12 (µg/dia)	3,48 ± 2,50	2,91 ± 1,70	0,193*
Vitamina C (mg/dia)	161,43 ± 65,04	287,67 ± 99,9	0,387*
Vitamina E (mg/dia)	10,42 ± 3,75	9,76 ± 5,68	0,423*
Vitamina D (µg/dia)	5,01 ± 4,18	4,11 ± 3,10	0,226*
Minerais			
Ferro (mg/dia)	11,98 ± 5,56	8,38 ± 2,81	<b>&lt; 0,001</b> €
Cobre (mg/dia)	2,09 ± 2,46	0,92 ± 0,50	<b>0,003</b> €
Magnésio (mg/dia)	191,87 ± 61,30	204,53 ± 66,11	0,285*
Manganês (mg/dia)	1,72 ± 0,83	1,73 ± 0,74	0,937*
Cálcio (mg/dia)	593,64 ± 273,1	573,70 ± 256,1	0,686€
Selênio (µg/dia)	54,42 ± 38,22	62,26 ± 46,31	0,307€
Zinco (mg/dia)	8,08 ± 3,28	7,45 ± 2,53	0,632*

Legenda: VET: Valor energético total. € Valor de referência referente à idade média dos pacientes. ¥ Teste de Mann-Whitney. \* Teste *t* de Student.

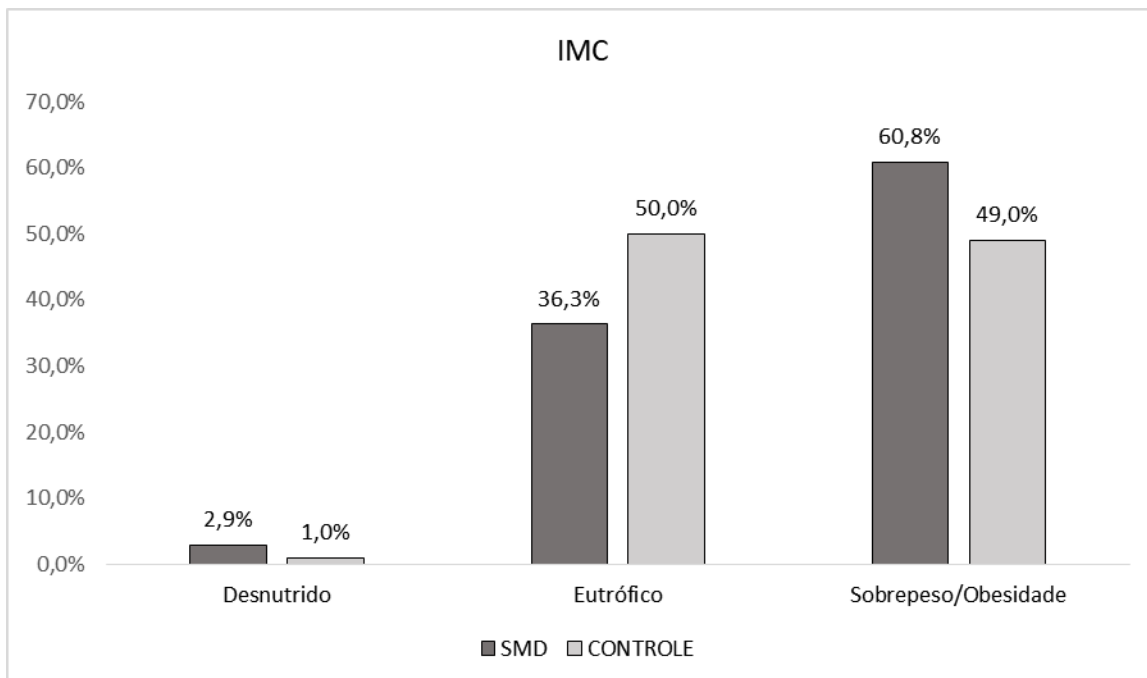
## 5.7 Avaliação antropométrica

De acordo com a classificação do IMC, a maioria dos pacientes do grupo SMD encontravam-se com sobrepeso/obesidade, 47,1% (n= 48), e a maioria do grupo controle, 50,0% (n= 51), em eutrofia (IMC adequado). Não houve diferença significativa entre as classificações do IMC entre os grupos ( $p= 0,096$ ) (**GRÁFICO 5**). Percentual de Gordura Corporal (GC%) elevado (inadequado) não foi associado ao grupo SMD ( $p= 0,399$ ). Por outro lado, outros parâmetros de composição corporal avaliados, como elevada Circunferência da Cintura (CC) e elevada Relação Cintura Quadril (RCQ), foram associadas significativamente ao grupo SMD ( $p= 0,035$  e  $p< 0,001$ , respectivamente) (**GRÁFICO 6**).

Pacientes com SMD apresentaram valores significativamente menores valores de Circunferência da Panturrilha (CP) (\* $p= 0,036$ ), de Força de Preensão Manual (FPM) ( $p= 0,008$ ) e de níveis plasmáticos de albumina ( $p= 0,042$ ) quando comparados ao grupo controle. Não se verificou diferença significativa entre os valores de IMC, CC e %GC ( $p> 0,05$ ) entre os dois grupos (**TABELA 3**).

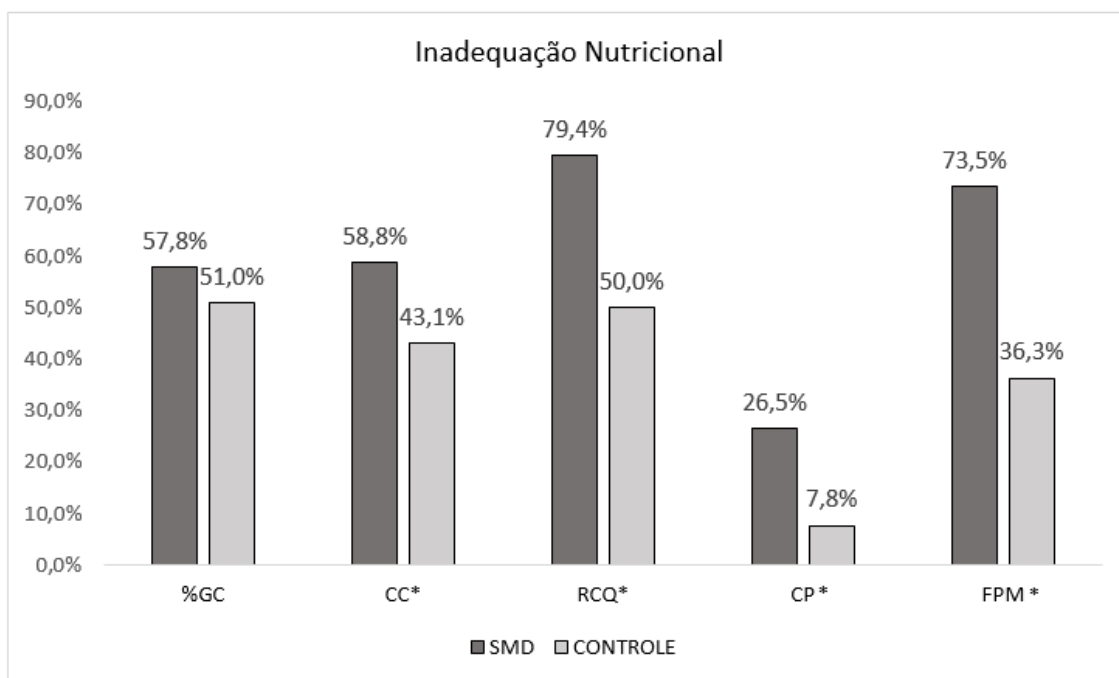
Adicionalmente, CP diminuída e FPM diminuída foram significativamente associados ao grupo SMD ( $p= 0,001$  e  $p< 0,001$ , respectivamente) (**GRÁFICO 6**). De acordo com a Mini Avaliação Nutricional (MAN), a maioria dos pacientes com SMD, 58,8% (n= 60) encontravam-se em risco nutricional, enquanto que a maioria do grupo controle 95,1% (n= 97) encontravam-se bem nutridos. Houve diferença significativa na classificação da MAN entre os dois grupos ( $p< 0,001$ ) (**GRÁFICO 7**).

**GRÁFICO 5.** Comparação da estratificação do estado nutricional, de acordo com o IMC dos pacientes com SMD e controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.



Fonte: autor. Legenda: IMC: Índice de massa corporal; SMD: Síndrome mielodisplásica.

**GRÁFICO 6.** Comparação da prevalência de inadequação nutricional do %GC, CC, RCQ, CP e FPM, de acordo com pontos de cortes estabelecidos, dos pacientes com SMD e controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.



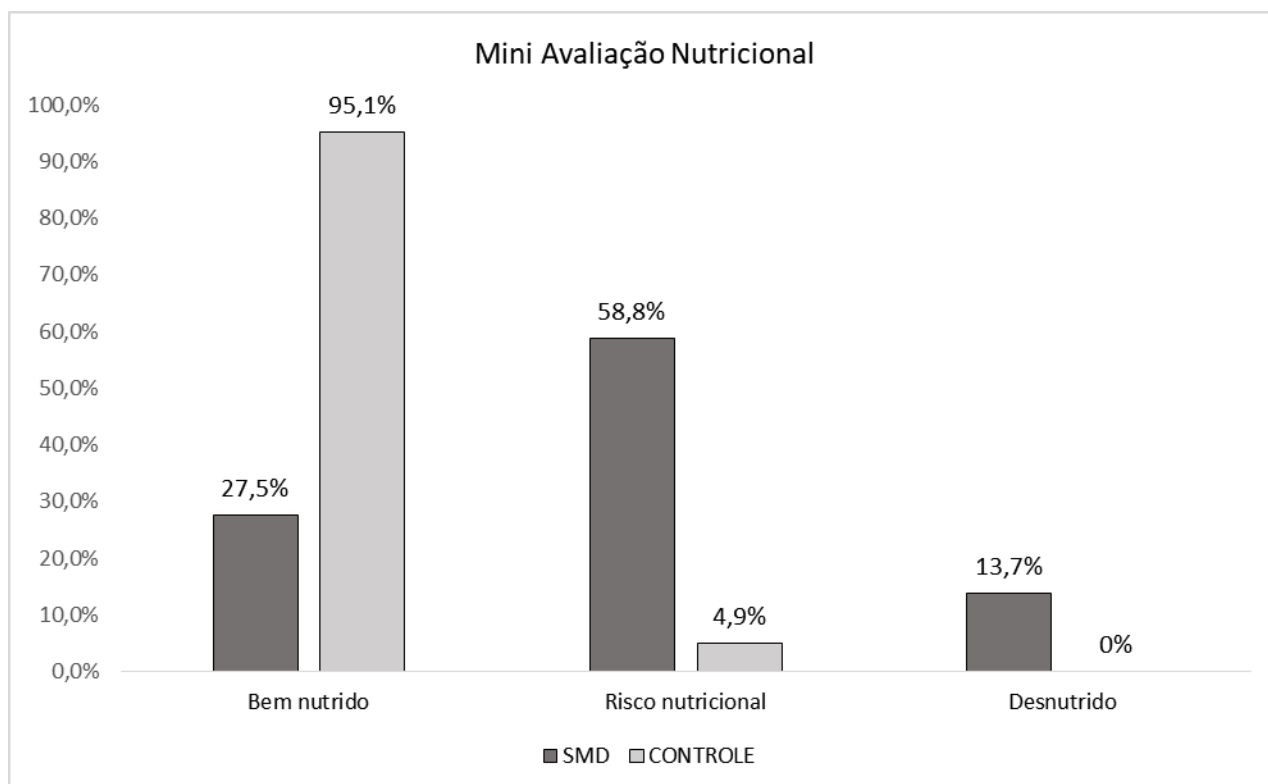
Fonte: autor. Legenda: %GC: Percentual de gordura corporal; CC: circunferência da cintura; RCQ: Relação cintura-quadril; CP: circunferência da panturrilha; FPM: Força de prensão manual; SMD: Síndrome mielodisplásica. \* $p < 0,05$ .

**TABELA 3.** Parâmetros antropométricos, bioquímicos e de força dos pacientes com SMD e dos controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.

Parâmetro	Grupo SMD	Grupo controle	p value
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,79 ± 3,81	25,85 ± 3,91	0,088*
Gordura Corporal (GC%)	32,64 ± 6,76	31,64 ± 8,48	0,224*
Circunferência da Cintura (cm)	96,18 ± 10,70	93,90 ± 12,62	0,621*
Circunferência da Panturrilha (cm)	32,96 ± 3,10	34,01 ± 2,77	<b>0,036*</b>
Força de Prensão Manual (kg)	18,68 ± 10,80	20,35 ± 7,32	<b>0,008*</b>
Albumina (g/dL)	4,13 ± 0,42	4,29 ± 0,22	<b>0,042*</b>

Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal. † Teste de Mann-Whitney. \* Teste *t* de Student.

**GRÁFICO 7.** Estratificação de risco nutricional segundo a mini avaliação nutricional dos pacientes com SMD e controles, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.

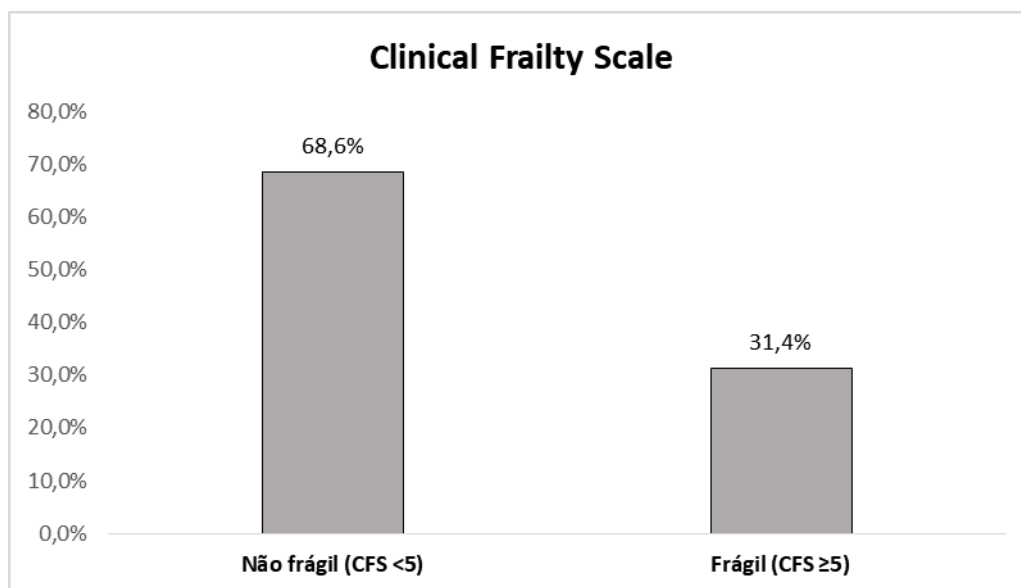


Fonte: autor. Legenda: SMD: Síndrome mielodisplásica.

## 5.8 Fragilidade

De acordo com a estratificação do grau de fragilidade obtido através da *Clinical Frailty Scale* (CFS), 68,6% (n= 68) dos pacientes com SMD foram classificados como não frágeis (bem controlado, vulnerável) e 31,4% (n= 32) como frágeis (levemente frágil, moderadamente frágil e severamente frágil) (**GRÁFICO 8**). A presença de fragilidade (CFS  $\geq$  5) foi associada significativamente associada à idade  $\geq$  65 anos (p= 0,010), à sobrecarga de ferro (p= 0,042) e à dependência transfusional (p= 0,014). Não houve associação entre a presença de fragilidade e as demais características clínicas e nutricionais (p > 0,05).

**GRÁFICO 8.** Estratificação do grau de fragilidade dos pacientes com SMD, de acordo com a *Clinical Frailty Scale*, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.



Fonte: autor. Legenda: SMD: Síndrome mielodisplásica.

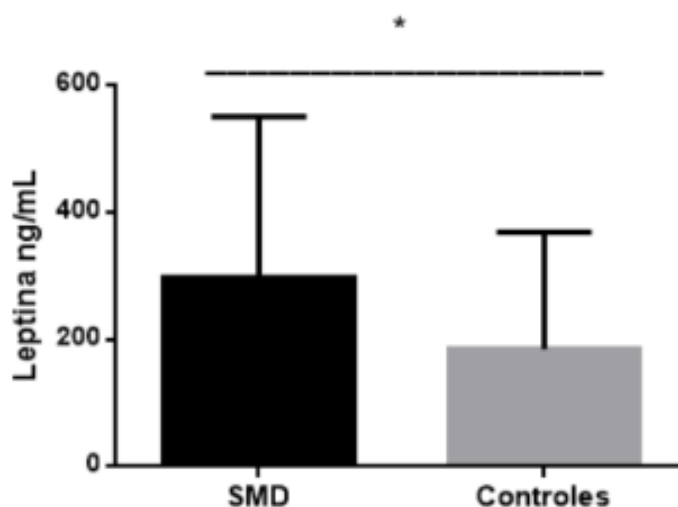
## 5.9 Leptina

A média de leptina sérica entre os pacientes com SMD foi  $298,3 \pm 153,07$  ng/mL e entre o grupo controle foi  $184,68 \pm 83,61$  ng/mL. Essa diferença entre os dois grupos foi significativamente diferente ( $p= 0,03$ ) (**GRÁFICO 9**). Não houve diferença dos valores de leptina sérica entre os subtipos de SMD e os controles ( $p > 0,05$ ).

Houve correlação positiva significativa entre os níveis séricos de leptina e os valores: de IMC ( $r= 0,264$ ,  $p= 0,025$ ), de circunferência da cintura ( $r= 0,235$ ,  $p= 0,047$ ) e de percentual de gordura corporal ( $r= 0,373$ ,  $p= 0,001$ ) (**GRÁFICO 10**). Não houve correlação significativa entre os níveis de leptina e as variáveis: idade ( $r= 0,112$ ,  $p= 0,322$ ), hemoglobina ( $r= 0,042$ ,  $p= 0,727$ ), neutrófilos ( $r= -0,199$ ;  $p= 0,094$ ), plaquetas ( $r= -0,165$ ;  $p= 0,166$ ), percentual de blastos ( $r= 0,70$ ;  $p= 0,557$ ), ferritina ( $r= -0,017$ ;  $p= 0,924$ ), LDH ( $r= -0,372$ ,  $p= 0,073$ ), albumina ( $r= 0,06$ ,  $p= 0,966$ ).

Pacientes com SMD do gênero feminino apresentaram significativamente maior concentração sérica de leptina do que pacientes do gênero masculino ( $p= 0,036$ ). Maior média de leptina sérica também foi encontrada entre pacientes com circunferência da cintura elevada ( $p < 0,001$ ) (**TABELA 4**).

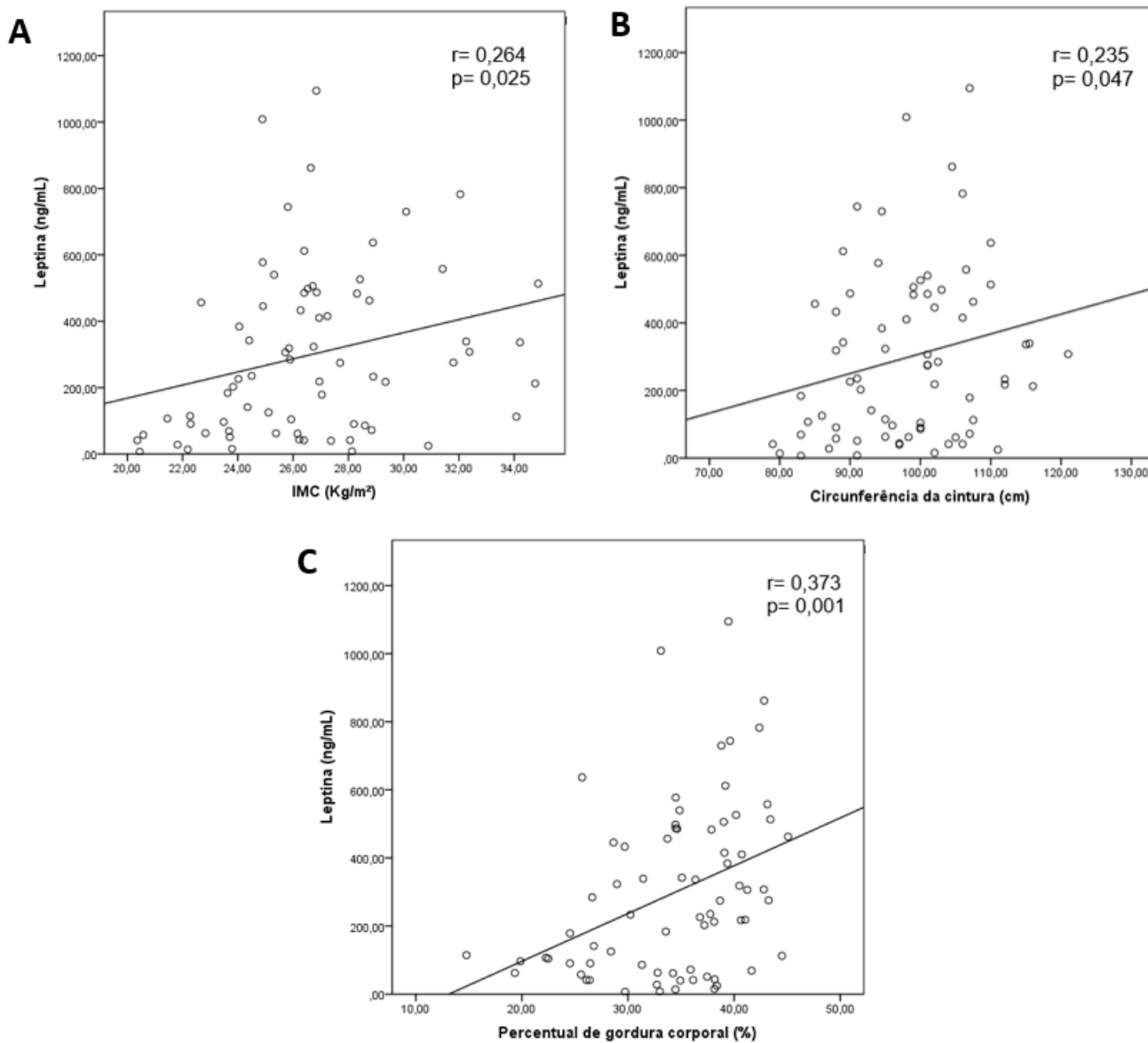
**GRÁFICO 9.** Comparação dos níveis séricos de leptina entre o grupo SMD e o grupo controle, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.



Legenda: SMD: Síndrome mielodisplásica. \* Teste t de Student \*  $p < 0,05$ .



**GRÁFICO 10.** Correlação entre leptina sérica e parâmetros antropométricos em pacientes com SMD, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil.



Legenda: \*Teste de correlação de Pearson (r)  $p < 0,05$ . Figura A. Correlação entre leptina e Índice de Massa Corporal (IMC). Figura B. Correlação entre leptina e circunferência da cintura. Figura C. Correlação entre leptina e percentual de gordura corporal.

**TABELA 4.** Comparação dos valores de leptina de acordo com variáveis clínicas e nutricionais dos pacientes com SMD, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil. continua...

Variáveis		Leptina (Mediana/Média±DP)	p valor
<b>Idade</b>	< 65 anos	260,54 ±57,67	0,485*
	≥ 65 anos	310,01 ±58,59	
<b>Gênero</b>	Feminino	324,58 ±68,65	<b>0,036*</b>
	Masculino	206,44 ±64,12	
<b>Índice de Massa Corporal</b>	< 30 kg/m <sup>2</sup>	381,10 ±40,66	0,241*
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	283,40 ±54,27	
<b>Circunferência da Cintura</b>	Adequado	97,46 ±12,33	<b>&lt;0,001*</b>
	Elevado	149,36 ±44,18	
<b>Relação cintura quadril</b>	Adequado	188,43 ±46,46	0,229 <sup>‡</sup>
	Elevado	310,16 ±52,77	
<b>Percentual de Gordura Corporal</b>	Adequado	242,82 ±43,86	0,151 <sup>‡</sup>
	Elevado	331,63 ±55,61	
<b>Percentual de blastos</b>	< 5%	248,9 ±62,9	0,441 <sup>‡</sup>
	≥ 5%	309,21 ±68,7	
<b>Número de citopenias</b>	0-1	230,93 ±55,46	0,122*
	2-3	329,96 ±34,76	
<b>Número de displasias</b>	0-1	281,72 ±43,23	0,724*
	2-3	305,16 ±38,39	
<b>Classificação</b>	SMD-DU, SMD-DM, SMD-AS-DU, SMD-AS-DM, outros	254,41 ±47,92	0,298*
	SMD-EB I, SMD-EB II, SMD-t	309,88 ±74,01	
<b>IPSS-R</b>	Muito baixo/baixo	311,70 ±43,52	0,348*
	Intermediário	323,39 ±87,28	
	Alto/muito alto	231,19 ±54,4	
<b>Fibrose MO</b>	Sim	324,97 ±99,44	0,631*
	Não	283,24 ±37,53	

**TABELA 4.** Comparação dos valores de leptina de acordo com variáveis clínicas e nutricionais dos pacientes com SMD, 2016- 2017, Fortaleza, Ceará, Brasil. conclusão...

<b>Celularidade MO</b>	Hiper celular	297,83 ±52,21	0,712*
	Normocelular	385,34 ±71,41	
	Hipocelular	261,52 ±56,47	
<b>Ferritina</b>	< 1000 ng/dL	184,11 ±33,43	0,251*
	≥ 1000 ng/dL	261,78 ±54,18	
<b>Dependência Transfusional</b>	Sim	263,82 ±52,0	0,360*
	Não	320,28 ±35,97	

Legenda: MO: Medula óssea. IPSS-R: Sistema internacional de score prognóstico revisado; SMD-DU: Síndrome mielodisplásica com displasia em única linhagem; SMD-DM: SMD com displasia em múltiplas linhagens; SMD-AS-DU: SMD com sideroblastos em anel com displasia em única linhagem; SMD-AS-DM: SMD com sideroblastos em anel com displasia em múltiplas linhagens; SMD-EB I: SMD com excesso de blastos 1; SMD-EB II: SMD com excesso de blastos 2; SMD-t: SMD relacionada à terapia. \* Teste de Mann-Whitney. \* Teste *t* de Student ou ANOVA.

### 5.7 Análise do polimorfismo rs7799039 do gene *LEP*

Dos 102 pacientes com SMD, 92 obtiveram genotipagem bem-sucedida para o polimorfismo rs7799039. As frequências alélicas para esse polimorfismo apresentadas no grupo com SMD foram de 116 (63,04%) para o alelo selvagem G e 68 (36,96%) para o alelo mutante A. Para o grupo controle, a frequência alélica foi de 127 (65,46%) para o alelo G e 67 (34,57%) para o alelo A. Não houve associação significativa entre as frequências alélicas selvagem (G) e mutante (A) para o polimorfismo rs7799039 ( $p=0,62$ ) (**TABELA 5**).

Os genótipos analisados para o polimorfismo rs7799039 encontram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg ( $p>0,05$ ). Na análise das frequências genotípicas para o polimorfismo rs7799039 pode-se observar que o genótipo homocigoto selvagem (GG), o heterocigoto (GA) e homocigoto mutante (AA) apresentaram, respectivamente, as frequências de 40 (41,24%), 47 (48,45%) e 10 (10,31%) para o grupo controle e 39 (42,4%), 38 (41,3%) e 15 (16,3%) para o grupo SMD. Através do teste de qui-quadrado, não foi obtida associação significativa entre o grupo controle e o grupo SMD ( $p=0,30$ ) (**TABELA 5**).

Foram encontradas associações significativas entre os genótipos e a variável gênero no modelo de distribuição genotípica (GG x AG x AA) ( $p=0,018$ ), pacientes com genótipo AA (mutante) tinham maior razão de chance de serem do gênero masculino (OR= 3,77 [1,08; 13,10]) e no modelo recessivo (AA x AG+GG) ( $p=0,031$ ), pacientes com genótipo AA (mutante) tinham maior razão de chance de serem do gênero masculino (OR: 4,16 [1,28; 13,46]) quando comparados a soma dos genótipos AG+GG (**TABELA 6-7**).

Adicionalmente, houve associação significativa entre os genótipos e a classificação de percentual de blastos ( $< 5\%$  e  $\geq 5\%$ ) nos modelos de distribuição genotípica ( $p=0,019$ ), pacientes com genótipo AA (mutante) tiveram maior razão de chance (OR: 4,42 [1,23; 15,89]) de apresentarem percentual de blastos  $\geq 5\%$  quando comparados aos pacientes com genótipo AG ou GG e no modelo recessivo ( $p=0,030$ ), pacientes com genótipo AA (mutante) tiveram maior razão de chance de apresentarem percentual de blastos  $\geq 5\%$  (OR: 3,61 [1,13; 11,54]) (**TABELA 6-7**).

Houve associação significativa entre os genótipos e síndrome metabólica (MetS), através do modelo de dominância (GG x AG+AA) ( $p= 0,040$ ), pacientes com genótipo GG (selvagem) tiveram menor razão de chance de possuírem MetS (OR: 0,385 [0,15; 0,96]) quando comparados a soma dos pacientes com genótipo AG e AA (**TABELA 8**).

Pacientes como genótipo GG (selvagem) não apresentaram diferenças significativas entre os valores das variáveis analisadas: idade, IMC, CC, %GC, FPM, CP, hemoglobina, neutrófilos, plaquetas, %blastos, ferritina, LDH, albumina ( $p>0,05$ ), quando comparados aos pacientes com genótipo AG+AA (**TABELA 9-11**).

**TABELA 5.** Genótipos, distribuição alélica e equilíbrio de Hardy-Weinberg nos grupos casos e controles para o SNP rs7799039 do gene *LEP*, Fortaleza, Ceará, Brasil.

Gene/SNP	Grupo	Frequência Alélica		p valor	Frequência Gênica			H-W teste	
		G (selvagem)	A (mutante)		GG	AG	AA	$\chi^2$	p valor
<i>LEP</i> rs7799039	SMD	116 (63,04)	68 (36,96)	0,62	39 (42,4)	38 (41,3)	15 (16,3)	1,73	0,18
	Controle	127 (65,46)	67 (34,57)		40 (41,24)	47 (48,45)	10 (10,31)		

Legenda: SMD: Síndrome mielodisplásica. H-W teste: teste de Hardy-Weinberg. \* Teste de Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson ou Fisher.

**TABELA 6.** Associação da frequência gênica do SNP rs7799039 do gene *LEP* entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=92), modelo distribuição genotípica. continua...

Variáveis	Frequência gênica/ n (%)			p valor	OR (IC 95%)
	AA	GG	AG		
<b><u>Gênero:</u></b>					
Masculino	11(68,8)	10(27,0)	14(36,8)	<b>0,018</b>	<b>AAxGG</b> <b>OR: 3,77 [1,08; 13,10]</b>
Feminino	5(31,3)	27(73,0)	24(63,2)		
<b>Idade:</b> ≥ 65 anos	12(16,4)	32(43,8)	29(39,7)	0,500	
<b><u>Classificação:</u></b>					
SMD-DU, SMD-DM, SMD-AS-DU, SMD-AS-DM, outros	8 (12,3)	27 (41,5)	30(46,2)	0,108	
SMD-EB I, SMD-EB II, SMD-t	8 (30,8)	10 (38,4)	8 (38,8)		
<b><u>IPSS-R:</u></b>					
Muito baixo/baixo	4(12,1)	18(54,5)	11(33,3)	0,171	
Intermediário I/II	6(37,5)	4 (25,0)	6(37,5)		
Alto/muito alto	4(30,8)	4 (30,8)	5(38,4)		
<b>Hemoglobina</b> <10 g/dL	12(21,1)	22(38,6)	23(40,4)	0,570	
<b>Plaquetas</b> <100000/mm <sup>3</sup>	7 (17,1)	19(46,3)	15(36,6)	0,592	
<b>Neutrófilos</b> <800/mm <sup>3</sup>	3 (20,0)	5 (33,3)	7 (46,7)	0,803	
<b>Número de citopenias</b> ≥2	11(17,5)	25 (39,7)	27 (42,9)	0,857	
<b>Dependência transfusional</b>	6 (18,8)	11 (34,4)	15 (46,9)	0,648	
<b>Ferritina</b> ≥ 1000 ng/ml	0 (0)	6 (50,0)	6 (50,0)	0,134	
<b>Displasias</b> ≥2	11(17,2)	24 (37,5)	29(45,3)	0,536	
<b><u>Percentual de blastos:</u></b>					
< 5%	8 (50,0)	30 (81,1)	31 (81,5)	<b>0,031</b>	<b>AAxAGGG</b> <b>OR: 4,42 [1,23; 15,89]</b>
≥ 5%	8 (50,0)	7 (18,5)	7 (18,5)		
<b>Fibrose MO</b>	3 (20,0)	6 (40,0)	6 (40,0)	0,524	
<b>MDS-CI</b> ≥2	1 (9,0)	5 (45,5)	5 (45,5)	0,834	
<b>Obesidade:</b> IMC ≥ 30kg/m <sup>2</sup>	3 (23,0)	5 (38,5)	5 (38,5)	0,834	

**TABELA 6.** Associação da frequência gênica do SNP rs7799039 do gene LEP entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=92), modelo distribuição genotípica. conclusão...**Comorbidades:**

Cardiopatias	3 (12,0)	10 (40,0)	12 (48,0)	0,669
Hipertensão arterial sistêmica	13(18,6)	29(41,4)	28(40,0)	0,845
Diabetes mellitus	5(16,6)	11 (36,7)	14 (46,7)	0,835
Síndrome metabólica	6 (17,6)	10 (29,4)	18 (53,0)	0,131
Nefropatias	1 (12,5)	5 (62,5)	2 (25,0)	0,493
Hepatopatias	3 (23,0)	6 (46,2)	4 (30,8)	0,629
Tumor sólido	1 (6,7)	9 (60,0)	5 (33,3)	0,247
Depressão/demência	2 (13,3)	8 (53,3)	5 (33,4)	0,648
<b>Fragilidade (CSF ≥5)</b>	4 (13,8)	14 (48,3)	11 (37,9)	0,601
<b>MAN: risco nutricional</b>	10(15,4)	23(35,4)	32(49,2)	0,067
<b>Circunferência da cintura: elevada</b>	9 (17,0)	25 (47,2)	19 (35,8)	0,288
<b>Relação cintura/quadril: elevada</b>	12(17,1)	31 (44,3)	27 (38,6)	0,429
<b>Percentual de gordura corporal: elevada</b>	8(16,0)	23(46,0)	19(38,0)	0,522

Legenda: IPSS-R: Sistema internacional de score prognóstico revisado; SMD-DU: Síndrome mielodisplásica com displasia em única linhagem; SMD-DM: SMD com displasia em múltiplas linhagens; SMD-AS-DU: SMD com sideroblastos em anel com displasia em única linhagem; SMD-AS-DM: SMD com sideroblastos em anel com displasia em múltiplas linhagens; SMD-EB I: SMD com excesso de blastos 1; SMD-EB II: SMD com excesso de blastos 2; SMD-t: SMD relacionada à terapia; CSF: *Clinical frailty scale*; MAN: Mini-avaliação nutricional. \* Teste de Qui-quadrado (x<sup>2</sup>) de Pearson ou Fisher.

**TABELA 7.** Associação da frequência gênica do SNP rs7799039 do gene *LEP* entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=92), modelo recessivo. continua...

Variáveis	Frequência gênica/ n (%)		p valor	OR (IC 95%)
	AA	AG+GG		
<b><u>Gênero:</u></b>				
Masculino	10(21,6)	25(71,4)	<b>0,019</b>	<b>AAxAG+GG</b> <b>OR: 4,16 [1,28; 13,46]</b>
Feminino	5 (8,8)	52(91,2)		
<b>Idade:</b> ≥ 65 anos	12(16,4)	61(83,6)	0,624	
<b><u>Classificação:</u></b>				
SMD-DU, SMD-DM, SMD-AS-DU, SMD-AS-DM, outros	8 (12,3)	57 (87,7)	0,116	
SMD-EB I, SMD-EB II, SMD-t	8 (30,8)	18 (69,2)		
<b><u>IPSS-R:</u></b>				
Muito baixo/baixo	4(12,1)	30(88,9)	0,097	
Intermediário I/II	6(37,5)	10 (62,5)		
Alto/muito alto	4(23,1)	10(76,9)		
<b>Hemoglobina</b> <10 g/dL	12(21,1)	22(78,9)	0,394	
<b>Plaquetas</b> <100000/mm <sup>3</sup>	7 (14,3)	36(46,3)	0,592	
<b>Neutrófilos</b> <800/mm <sup>3</sup>	3 (20,0)	12 (80,0)	0,706	
<b>Número de citopenias</b> ≥2	11(17,5)	46 (82,5)	0,779	
<b>Dependência transfusional</b>	5 (15,6)	27 (84,4)	0,898	
<b>Ferritina</b> ≥ 1000 ng/ml	0 (0)	12(100,0)	0,06	
<b>Displasias</b> ≥2	11(17,2)	53 (82,8)	0,760	
<b><u>Percentual de blastos:</u></b>				
< 5%	8 (50,0)	61 (80,5)	<b>0,030</b>	<b>AAxAG+GG</b> <b>OR: 3,61 [1,13; 11,54]</b>
≥ 5%	8 (50,0)	15 (19,5)		
<b>Fibrose MO</b>	3 (18,8)	13 (81,2)	0,927	
<b>MDS-CI</b> ≥2	1 (9,1)	10 (90,9)	0,685	
<b>Obesidade:</b> IMC ≥ 30kg/m <sup>2</sup>	2 (14,3)	12 (85,7)	0,824	



**TABELA 7.** Associação da frequência gênica do SNP rs7799039 do gene LEP entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=92), modelo recessivo. conclusão...

<b>Comorbidades:</b>			
Cardiopatias	3 (11,5)	23 (88,5)	0,523
Hipertensão arterial sistêmica	13(16,9)	59(83,1)	0,776
Diabetes mellitus	5(16,7)	11 (86,3)	0,948
Síndrome metabólica	6 (17,6)	28 (82,4)	0,842
Nefropatias	1 (12,5)	7 (87,5)	0,760
Hepatopatias	3 (23,1)	10 (76,9)	0,689
Tumor sólido	1 (6,7)	14 (93,3)	0,460
Depressão/demência	2 (13,3)	13 (86,7)	0,733
<b>Fragilidade (CSF ≥5)</b>	4 (13,8)	25 (86,2)	0,768
<b>MAN: risco nutricional</b>	10(15,4)	56(84,6)	0,775
<b>Circunferência da cintura: elevada</b>	9 (17,0)	45 (83,0)	0,776
<b>Relação cintura/quadril: elevada</b>	12(17,1)	59 (82,9)	0,740
<b>Percentual de gordura corporal: elevada</b>	8(16,0)	43(84,0)	0,858

Legenda: IPSS-R: Sistema internacional de score prognóstico revisado; SMD-DU: Síndrome mielodisplásica com displasia em única linhagem; SMD-DM: SMD com displasia em múltiplas linhagens; SMD-AS-DU: SMD com sideroblastos em anel com displasia em única linhagem; SMD-AS-DM: SMD com sideroblastos em anel com displasia em múltiplas linhagens; SMD-EB I: SMD com excesso de blastos 1; SMD-EB II: SMD com excesso de blastos 2; SMD-t: SMD relacionada à terapia; CSF: *Clinical frailty scale*; MAN: Mini-avaliação nutricional.

\*Teste de Qui-quadrado ( $X^2$ ) de Pearson ou Exato de Fisher.

**TABELA 8.** Associação da frequência gênica do SNP rs7799039 do gene *LEP* entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=92), modelo dominante. continua....

Variáveis	Frequência gênica/ n (%)		p valor	OR (IC 95%)
	GG	AG+AA		
<b><u>Gênero:</u></b>				
Masculino	11(31,4)	24(68,6)	0,129	
Feminino	28 (49,1)	29(50,9)		
<b>Idade:</b> ≥ 65 anos	32(43,8)	41(56,2)	0,614	
<b><u>Classificação:</u></b>				
SMD-DU, SMD-DM, SMD-AS-DU, SMD-AS-DM, outros	28 (42,4)	38 (57,6)	0,992	
SMD-EB I, SMD-EB II, SMD-t	11 (42,3)	15 (57,7)		
<b><u>IPSS-R:</u></b>				
Muito baixo/baixo	19(55,9)	15(44,1)	0,108	
Intermediário I/II	4(25,0)	12(75,0)		
Alto/muito alto	5(38,5)	8(61,5)		
<b>Hemoglobina</b> <10 g/dL	23(40,4)	34(59,6)	0,667	
<b>Plaquetas</b> <100000/mm <sup>3</sup>	21 (50,0)	21(50,0)	0,207	
<b>Neutrófilos</b> <800/mm <sup>3</sup>	5 (33,3)	10 (66,7)	0,571	
<b>Número de citopenias</b> ≥2	27(42,9)	37 (57,1)	0,952	
<b>Dependência transfusional</b>	5 (15,6)	27 (84,4)	0,898	
<b>Ferritina</b> ≥ 1000 ng/ml	6 (50,0)	6(50,0)	0,492	
<b>Displasias</b> ≥2	26(40,0)	39(60,0)	0,496	
<b><u>Percentual de blastos:</u></b>				
< 5%	31 (79,5)	39 (73,6)	0,623	
≥ 5%	7 (19,5)	14 (26,4)		
<b>Fibrose MO</b>	7 (43,8)	9 (56,2)	0,462	
<b>MDS-CI</b> ≥2	5 (45,5)	6 (54,5)	0,827	
<b>Obesidade:</b> IMC ≥ 30kg/m <sup>2</sup>	7 (50,0)	7 (50,0)	0,568	

**TABELA 8.** Associação da frequência gênica do SNP rs7799039 do gene *LEP* entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=92), modelo dominante. conclusão....

<b>Comorbidades:</b>			
Cardiopatias	11(42,3)	15(57,7)	0,992
Hipertensão arterial sistêmica	31(43,7)	40(56,3)	0,803
Diabetes mellitus	11(36,7)	19(63,3)	0,504
Síndrome metabólica	10 (29,4)	24 (70,6)	<b>0,040</b>
Nefropatias	5 (62,5)	3 (37,5)	0,760
Hepatopatias	6(46,2)	7(53,8)	0,767
Tumor sólido	9 (60,0)	6 (40,0)	0,159
Depressão/demência	8 (53,3)	7 (46,7)	0,733
<b>Fragilidade (CSF ≥5)</b>	14 (48,3)	15 (51,7)	0,499
<b>MAN: risco nutricional</b>	24(36,4)	42(63,6)	0,602
<b>Circunferência da cintura: elevada</b>	27 (50,0)	27 (50,0)	0,900
<b>Relação cintura/quadril: elevada</b>	33(46,5)	38 (53,5)	0,209
<b>Percentual de gordura corporal: elevada</b>	24(47,1)	27(52,9)	0,397

**GGxAG+AA**  
**OR: 0,385 [0,15; 0,96]**

Legenda: IPSS-R: Sistema internacional de score prognóstico revisado; SMD-DU: Síndrome mielodisplásica com displasia em única linhagem; SMD-DM: SMD com displasia em múltiplas linhagens; SMD-AS-DU: SMD com sideroblastos em anel com displasia em única linhagem; SMD-AS-DM: SMD com sideroblastos em anel com displasia em múltiplas linhagens; SMD-EB I: SMD com excesso de blastos 1; SMD-EB II: SMD com excesso de blastos 2; SMD-t: SMD relacionada à terapia; CSF: *Clinical frailty scale*; MAN: Mini-avaliação nutricional. \* Teste de Qui-quadrado (x2) de Pearson ou Fisher.

**TABELA 9.** Comparação de variáveis clínicas e bioquímicas de acordo com a frequência gênica do SNP rs7799039 do gene *LEP* (n=92), modelo distribuição genotípica.

Variáveis	Frequência gênica (Mediana/Média±DP)			p valor	Post-teste
	AA	AG	GG		
Idade (anos)	71,73 ± 7,54	71,97 ± 12,18	73,66 ±11,98	0,587*	
Leptina sérica (ng/dL)	296,08 ±46,32	224,08 ±33,11	258,23 ±32,72	0,529*	
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	25,29 ± 4,24	25,38 ± 3,63	26,27 ±3,92	0,743*	
Circunferência da cintura (cm)	95,88 ±14,12	94,22 ± 10,23	97,56 ±10,22	0,451*	
Percentual gordura corporal (%)	26,33 ±10,35	31,19 ±8,07	33,11 ±7,62	0,109*	
Força de preensão manual (Kg)	22,53 ±12,99	18,92 ± 10,24	18,12 ±11,37	0,314*	
Circunferência panturrilha (cm)	33,06 ± 3,95	32,61 ± 2,61	32,86 ±3,24	0,652*	
Hemoglobina (g/dL)	8,50 ± 2,50	9,62 ± 2,61	9,81 ±2,11	0,155*	
Neutrófilo (/mm <sup>3</sup> )	1835 ± 1316	1761,9±1473,8	2148,9±1272,5	0,325 <sup>‡</sup>	
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	164.953,3 ± 112.240,6	143.758,4 ± 103.697,8	180647,8 ± 203082,4	0,432 <sup>‡</sup>	
Percentual de blastos (%)	3,80 ± 4,98	2,49 ± 4,24	2,96 ±4,45	0,214*	
Ferritina (ng/dL)	503,2 ±302,0	992,6 ± 1266,9	2303,5±6457,8	0,487 <sup>‡</sup>	
LDH (UI/L)	330,7 ± 90,1	391,3 ± 257,7	401,4 ±207,7	0,998*	
Albumina (g/dL)	4,34 ± 0,43	4,13 ± 0,42	4,05 ±0,32	0,555*	

Legenda: <sup>‡</sup>Teste Kruskal-Wallis/Post-teste: Dunn's. \*Teste ANOVA/Post-teste: Tukey.

**TABELA 10.** Comparação de variáveis clínicas e bioquímicas de acordo com a frequência gênica do SNP rs7799039 do gene *LEP* (n=92), modelo recessivo.

Variáveis	Frequência gênica (Mediana/Média±DP)		p valor
	AA	AG+GG	
Idade (anos)	71,73 ± 7,54	72,83 ± 12,03	0,735*
Leptina sérica (ng/dL)	316,63 ±20,93	295,36 ±71,20	0,823*
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	25,29 ± 4,24	25,83 ± 3,78	0,621*
Circunferência da cintura (cm)	95,88 ± 14,12	95,91 ± 10,30	0,992*
Percentual de gordura corporal (%)	26,33 ±10,35	32,16 ±7,85	0,064*
Força de preensão manual (Kg)	22,53 ± 12,99	18,55 ± 10,76	0,205*
Circunferência da panturrilha (cm)	33,06 ± 3,95	32,74 ± 7,85	0,722*
Hemoglobina (g/dL)	8,50 ± 2,50	9,72 ± 2,36	0,099*
Neutrófilo (/mm <sup>3</sup> )	1835 ± 1316	1957 ± 1380,3	0,746 <sup>‡</sup>
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	164.953,3 ± 112.240,6	162.442,6 ± 161.867,2	0,942 <sup>‡</sup>
Percentual de blastos (%)	3,80 ± 4,98	2,72 ± 4,33	0,395*
Ferritina (ng/dL)	503,2 ± 302,0	1628 ± 568	0,494 <sup>‡</sup>
LDH (UI/L)	330,7 ± 90,1	395,9 ± 232,5	0,584*
Albumina (g/dL)	4,34 ± 0,43	4,09 ± 0,38	0,092*

Legenda: LDH: Lactato-desidrogenase. <sup>‡</sup> Teste de Mann-Whitney. \* Teste *t* de Student.

**TABELA 11.** Comparação de variáveis clínicas e bioquímicas de acordo com a frequência gênica do SNP rs7799039 do gene *LEP* (n=92), modelo dominante.

Variáveis	Frequência gênica (Mediana/Média±DP)		p valor
	GG	AG+AA	
Idade (anos)	73,66 ±11,98	71,90 ±10,99	0,473*
Leptina sérica (ng/dL)	303,31 ±50,33	293,93 ±74,07	0,888*
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	26,27 ±3,92	25,36 ±3,77	0,265*
Circunferência da cintura (cm)	97,56 ±10,22	94,69 ±11,34	0,214*
Percentual de gordura corporal (%)	33,11 ±7,62	29,81 ±8,95	0,067*
Força de preensão manual (Kg)	18,12 ±11,37	19,94 ±11,08	0,447*
Circunferência da panturrilha (cm)	32,86 ±3,24	32,74 ±3,17	0,853*
Hemoglobina (g/dL)	9,81 ±2,11	9,31 ±2,61	0,326*
Neutrófilo (/mm <sup>3</sup> )	2148,9 ±1272,5	1782,6 ±1419,1	0,205 <sup>‡</sup>
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	180647,8 ± 203082,4	149758,6 ± 105527,6	0,346 <sup>‡</sup>
Percentual de blastos (%)	2,96 ±4,45	2,86 ±4,45	0,906*
Ferritina (ng/dL)	2303,5 ±6457,8	842,1 ±1081,6	0,262 <sup>‡</sup>
LDH (UI/L)	401,4 ±207,7	380,3 ±235,1	0,781*
Albumina (g/dL)	4,05 ±0,32	4,19 ±0,43	0,124*

Legenda: LDH: Lactato-desidrogenase. <sup>‡</sup> Teste de Mann-Whitney. \* Teste *t* de Student.

### 5.9 ANÁLISE DO POLIMORFISMO rs2167270 DO GENE *LEP*

Dos 102 pacientes com SMD, 91 obtiveram genotipagem bem-sucedida para o polimorfismo rs2167270. As frequências alélicas para esse polimorfismo apresentadas no grupo com SMD foram de 72 (39,56%) para o alelo selvagem A e 110 (60,44%) para o alelo mutante G. Para o grupo controle, a frequência alélica foi de 66 (36,67%) para o alelo A e 114 (63,33%) para o alelo G. Não houve associação significativa entre as frequências alélicas selvagem (G) e mutante (A) para o polimorfismo rs2167270 ( $p=0,63$ ) (**TABELA 12**).

Os genótipos analisados para o polimorfismo rs2167270 encontram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg ( $p>0,05$ ). Na análise das frequências genotípicas para o polimorfismo rs2167270, pode-se observar que o genótipo homocigoto selvagem (AA), o heterocigoto (AG) e homocigoto mutante (GG) apresentaram, respectivamente, as frequências de 8 (8,89%), 50 (55,55%) e 32 (35,56%) para o grupo controle e 14 (15,38%), 44 (48,36%) e 33 (36,26%) para o grupo SMD. Através do teste de qui-quadrado, não foi obtido associação significativa entre o grupo controle e o grupo SMD ( $p=0,37$ ) (**TABELA 12**).

**TABELA 12.** Genótipos, distribuição alélica e equilíbrio de Hardy-Weinberg nos grupos casos e controles para o SNP rs2167270 do gene *LEP*, Fortaleza, Ceará, Brasil (n=91).

Gene/SNP	Grupo	Frequência Alélica		p valor	Frequência Gênica			p valor		H-W teste
		A (selvagem)	G (mutante)		AA	AG	GG	X <sup>2</sup>	P valor	
<i>LEP</i> rs2167270	SMD	72 (39,56)	110 (60,44)	0,63	14 (15,38)	44 (48,36)	33 (36,26)	0,37	1,44	0,22
	Controle	66 (36,67)	114 (63,33)		8 (8,89)	50 (55,55)	32 (35,56)			

Legenda: SMD: Síndrome mielodisplásica. H-W teste: teste de Hardy-Weinberg. \* Teste de Qui-quadrado (x<sup>2</sup>) de Pearson ou Exato de Fisher.

Foram encontradas associações significativas entre os genótipos e a variável excesso de ferro (ferritina sérica  $\geq 1000\text{ng/ml}$ ) no modelo de distribuição genotípica (GG x AG x AA) ( $p= 0,047$ ), pacientes com genótipo GG (mutante) tinham menor razão de chance de apresentarem ferritina elevada quando comparados aos pacientes com genótipo AA (selvagem) (**OR: 0,078 [0,06; 0,96]**). Essa associação também foi significativa através do modelo de dominância (GG x AG+AA) ( $p= 0,016$ ), pacientes com genótipo GG (mutante) apresentaram menor razão de chance de ter ferritina  $\geq 1000\text{ng/ml}$  (**OR: 0,07 [0,08; 0,61]**) quando comparados a soma dos genótipos AG+AA (**TABELA 13-14**).

Adicionalmente, houve associação significativa entre os genótipos e o número de citopenias periféricas nos modelos de distribuição genotípica ( $p= 0,039$ ), pacientes com genótipo AA (selvagem) tiveram maior razão de chance (**OR: 9,57 [1,11; 82,06]**) de apresentarem duas ou mais citopenias quando comparados aos pacientes com genótipo GG (mutante) (**TABELA 13**). Houve associação significativa entre os genótipos e o MDS-CI, através do modelo de distribuição genotípica ( $p= 0,010$ ), pacientes com genótipo GG (mutante) tiveram menor razão de chance de apresentarem pontuação de MDS-CI  $\geq 2$  (**OR: 0,106 [0,013; 0,878]**) quando comparados a pacientes com genótipo AG (**TABELA 13**).

Pacientes com genótipo GG (mutante) apresentaram significativamente maiores valores de albumina sérica quando comparados aos genótipos AA (selvagem) através do modelo de distribuição genotípica ( $p= 0,025$ ) e maiores concentrações dessa proteína plasmática quando comparados com pacientes com genótipo AG+AA, através do modelo de dominância ( $p=0,012$ ) (**TABELA 16-17**). Não houve diferença significativa entre as médias ou medianas das demais variáveis analisadas: idade, IMC, CC, %GC, FPM, CP, hemoglobina, neutrófilos, plaquetas, %blastos, ferritina, LDH e nutrientes de acordo com os genótipos ( $p>0,05$ ) (**TABELA 16-18**).



**TABELA 13.** Associação da frequência gênica do SNP rs2167270 do gene *LEP* entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=91), modelo distribuição genotípica. continua...

Variáveis	Frequência gênica/ n (%)			p valor	OR (IC 95%)
	AA	GG	AG		
<b>Gênero:</b> Masculino	4 (11,8)	15 (44,1)	15 (44,1)	0,471	
<b>Idade:</b> ≥ 65 anos	12(16,7)	26(36,1)	34(47,2)	0,835	
<b>Classificação OMS:</b>					
SMD-DU, SMD-DM, SMD-AS-DU, SMD-AS-DM, outros	11(78,6)	23 (69,7)	31(70,5)	0,863	
SMD-EBI, SMD-EBII, SMD t	3 (21,4)	10 (30,3)	13 (29,5)		
<b>IPSS-R:</b>					
Muito baixo/baixo	6(18,2)	13(39,4)	14(42,4)	0,927	
Intermediário I/II	2(12,5)	6 (37,5)	8(50,0)		
Alto/muito alto	1 (7,6)	6 (46,2)	6(46,2)		
<b>Hemoglobina</b> <10 g/dL	8(14,0)	21(36,8)	28(49,2)	0,768	
<b>Plaquetas</b> <100000/mm <sup>3</sup>	8 (19,5)	12(29,3)	21(51,2)	0,415	
<b>Neutrófilos</b> <800/mm <sup>3</sup>	3 (20,0)	2 (13,3)	10 (66,7)	0,151	
<b>Número de citopenias:</b> ≥2	13(20,3)	19 (29,7)	32(50,0)	0,039	<b>AA x GG</b> <b>OR: 9,57 [1,11; 82,06]</b>
<b>Dependência transfusional</b>	5 (16,1)	10 (32,3)	16 (51,6)	0,676	
<b>Ferritina</b> ≥ 1000 ng/ml	3 (25,0)	1 (8,3)	8 (66,7)	0,047	<b>GG x AA</b> <b>OR: 0,078 [0,06; 0,96]</b>
<b>Displasias</b> ≥2	10(18,9)	20 (37,7)	23(43,4)	0,710	
<b>Percentual de blastos:</b> ≥ 5%	2 (9,1)	9 (40,9)	11 (50,0)	0,714	
<b>Fibrose MO</b>	2 (12,5)	6 (37,5)	8 (50,0)	0,889	
<b>MDS-CI</b> ≥2	0 (0,0)	1 (9,1)	10 (90,9)	0,010	<b>GG x AG</b> <b>OR: 0,106 [0,013; 0,878]</b>
<b>Obesidade:</b> IMC ≥ 30kg/m <sup>2</sup>	4 (26,7)	5 (33,3)	6 (40,0)	0,435	
<b>Comorbidades:</b>					
Cardiopatias	1 (4,0)	7 (28,0)	17 (68,0)	0,055	
Hipertensão arterial sistêmica	11(15,7)	29(41,4)	30(42,9)	0,131	
Diabetes mellitus	4(13,3)	14 (46,7)	12 (40,0)	0,388	
Síndrome metabólica	3 (9,4)	15 (46,9)	14 (43,7)	0,265	
Nefropatias	0 (0,0)	1 (12,5)	7 (87,5)	0,079	

**TABELA 13.** Associação da frequência gênica do SNP rs2167270 do gene *LEP* entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=91), modelo distribuição genotípica. conclusão...

Hepatopatias	1 (7,7)	5 (38,5)	7 (53,8)	0,846
Tumor sólido	4 (26,7)	3 (20,0)	8 (53,3)	0,230
Depressão/demência	3 (23,0)	4 (30,8)	6 (46,2)	0,723
<b>Fragilidade</b> (CSF ≥5)	6 (21,4)	6 (21,4)	16 (57,2)	0,144
<b>MAN:</b> risco nutricional	9(13,8)	23(35,4)	33(50,8)	0,704
<b>Circunferência da cintura:</b> elevada	9 (16,7)	20 (37,0)	25 (46,3)	0,879
<b>Relação cintura/quadril:</b> elevada	12 (16,9)	26 (36,6)	33 (46,5)	0,702
<b>Percentual de gordura corporal:</b> elevada	6 (11,8)	16 (31,4)	29 (56,9)	0,182

Legenda: IPSS-R: Sistema internacional de score prognóstico revisado; SMD-DU: Síndrome mielodisplásica com displasia em única linhagem; SMD-DM: SMD com displasia em múltiplas linhagens; SMD-AS-DU: SMD com sideroblastos em anel com displasia em única linhagem; SMD-AS-DM: SMD com sideroblastos em anel com displasia em múltiplas linhagens; SMD-EB I: SMD com excesso de blastos 1; SMD-EB II: SMD com excesso de blastos 2; SMD-t: SMD relacionada à terapia; CSF: *Clinical frailty scale*; MAN: Mini-avaliação nutricional. \* Teste de Qui-quadrado (x<sup>2</sup>) de Pearson ou Fisher.

**TABELA 14.** Associação da frequência gênica do SNP rs2167270 do gene *LEP* entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=91), modelo dominante. continua...

Variáveis	Frequência Gênica/ n (%)		p valor	OR (IC 95%)
	GG	AG+AA		
<b>Gênero:</b> Masculino	15 (44,1)	19 (55,9)	0,264	
<b>Idade:</b> ≥ 65 anos	26(36,1)	46(63,9)	0,953	
<b>Classificação OMS:</b>				
SMD-DU, SMD-DM, SMD-AS-DU, SMD-AS-DM, outros	23 (35,4)	42 (64,6)	0,813	
SMD-EB I, SMD-EB II, SMD-t	10 (38,5)	16 (61,5)		
<b>IPSS-R:</b>				
Muito baixo/baixo	13(39,4)	20(60,6)	0,886	
Intermediário I/II	6(37,5)	10(62,5)		
Alto/muito alto	6(46,2)	7(53,8)		
<b>Hemoglobina</b> <10 g/dL	21(36,8)	36(63,2)	0,882	
<b>Plaquetas</b> <100000/mm <sup>3</sup>	12 (29,3)	29(70,7)	0,274	
<b>Neutrófilos</b> <800/mm <sup>3</sup>	2 (13,3)	13 (86,7)	0,075	
<b>Número de citopenias</b> ≥2	19(29,7)	45 (70,3)	0,067	
<b>Dependência transfusional</b>	10 (32,3)	21 (67,7)	0,836	
<b>Ferritina</b> ≥ 1000 ng/ml	1 (8,3)	11(91,7)	<b>0,016</b>	<b>GGxAG+AA OR: 0,07 [0,08; 0,61]</b>
<b>Displasias</b> ≥2	20(31,7)	43(68,3)	0,396	
<b>Percentual de blastos:</b> ≥ 5%	9 (40,9)	13 (59,1)	0,619	
<b>Fibrose MO</b>	6 (37,5)	10 (62,5)	0,899	
<b>MDS-CI</b> ≥2	1 (9,1)	10 (90,9)	0,090	
<b>Obesidade:</b> IMC ≥ 30kg/m <sup>2</sup>	5 (33,3)	10 (66,7)	0,796	
<b>Comorbidades:</b>				
Cardiopatias	7(28,0)	18(72,0)	0,342	
Hipertensão arterial sistêmica	29(41,4)	41(58,6)	0,074	
Diabetes mellitus	14(46,7)	16(53,3)	0,168	
Síndrome metabólica	15 (46,9)	17 (53,1)	0,160	
Nefropatias	1 (12,5)	7 (87,5)	0,250	

**TABELA 14.** Associação da frequência gênica do SNP rs2167270 do gene *LEP* entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=91), modelo dominante. conclusão...

Hepatopatias	5 (38,5)	8(61,5)	0,859
Tumor sólido	3 (20,0)	12 (80,0)	0,240
Depressão/demência	4 (30,8)	9 (69,2)	0,763
<b>Fragilidade (CSF ≥5)</b>	6 (21,4)	22 (78,6)	0,061
<b>MAN: risco nutricional</b>	23(35,4)	42(64,6)	0,813
<b>Circunferência da cintura: elevada</b>	20 (37,0)	34 (63,0)	0,853
<b>Relação cintura/quadril: elevada</b>	26(36,6)	45 (63,4)	0,994
<b>Percentual de gordura corporal: elevada</b>	16(31,4)	35(68,6)	0,380

Legenda: IPSS-R: Sistema internacional de score prognóstico revisado; SMD-DU: Síndrome mielodisplásica com displasia em única linhagem; SMD-DM: SMD com displasia em múltiplas linhagens; SMD-AS-DU: SMD com sideroblastos em anel com displasia em única linhagem; SMD-AS-DM: SMD com sideroblastos em anel com displasia em múltiplas linhagens; SMD-EB I: SMD com excesso de blastos 1; SMD-EB II: SMD com excesso de blastos 2; SMD-t: SMD relacionada à terapia; CSF: *Clinical frailty scale*; MAN: Mini-avaliação nutricional. \* Teste de Qui-quadrado (x<sup>2</sup>) de Pearson ou Fisher.

**TABELA 15.** Associação da frequência gênica do SNP rs2167270 do gene *LEP* entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=91), modelo recessivo. continua...

Variáveis	Frequência Gênica/ n (%)		p valor
	AA	AG+GG	
<b>Gênero:</b> Masculino	4 (11,8)	30 (88,2)	0,558
<b>Idade:</b> ≥ 65 anos	12(16,7)	60(83,3)	0,726
<b>Classificação OMS:</b>			
SMD-DU, SMD-DM, SMD-AS-DU, SMD-AS-DM, outros	11 (16,9)	54 (83,1)	0,749
SMD-EB I, SMD-EB II, SMD-t	3 (11,5)	23 (88,5)	
<b>IPSS-R:</b>			
Muito baixo/baixo	6(18,2)	27(81,8)	0,717
Intermediário I/II	2(12,5)	14 (87,5)	
Alto/muito alto	1(7,7)	12(92,3)	
<b>Hemoglobina</b> <10 g/dL	8(14,0)	49(86,0)	0,766
<b>Plaquetas</b> <100000/mm <sup>3</sup>	8 (19,5)	33(80,5)	0,388
<b>Neutrófilos</b> <800/mm <sup>3</sup>	3 (20,0)	12 (80,0)	0,695
<b>Número de citopenias</b> ≥2	13(20,3)	51 (79,7)	0,067
<b>Dependência transfusional</b>	5 (16,1)	26 (83,9)	0,440
<b>Ferritina</b> ≥ 1000 ng/ml	3 (25,0)	9(75,0)	0,651
<b>Displasias</b> ≥2	10(15,9)	53 (84,1)	0,872
<b>Percentual de blastos:</b> ≥ 5%	2 (9,1)	20 (90,9)	0,504
<b>Fibrose MO</b>	2 (12,5)	14 (87,5)	0,549
<b>MDS-CI</b> ≥2	0 (0)	11 (100,0)	0,203
<b>Obesidade:</b> IMC ≥ 30kg/m <sup>2</sup>	4 (26,7)	11 (73,3)	0,237
<b>Comorbidades:</b>			
Cardiopatias	1 (4,0)	24 (96,0)	0,101
Hipertensão arterial sistêmica	11(15,7)	59(84,3)	0,874
Diabetes mellitus	4(13,3)	26 (86,7)	0,769
Síndrome metabólica	3(9,4)	29 (90,6)	0,350
Nefropatias	0 (0)	8 (100,0)	0,350
Hepatopatias	1 (7,7)	12 (92,3)	0,683

**TABELA 15.** Associação da frequência gênica do SNP rs2167270 do gene *LEP* entre os aspectos clínicos nos pacientes com SMD (n=91), modelo recessivo. conclusão...

Tumor sólido	4 (26,7)	11 (73,3)	0,237
Depressão/demência	3 (23,1)	10 (76,9)	0,683
<b>Fragilidade</b> (CSF $\geq 5$ )	6 (21,4)	22 (78,6)	0,348
<b>MAN:</b> risco nutricional	10(15,4)	56(84,6)	0,749
<b>Circunferência da cintura:</b> elevada	9 (16,7)	45 (83,3)	0,774
<b>Relação cintura/quadril:</b> elevada	12(16,9)	59 (83,1)	0,517
<b>Percentual de gordura corporal:</b> elevada	6(11,8)	45(88,2)	0,382

Legenda: IPSS-R: Sistema internacional de score prognóstico revisado; SMD-DU: Síndrome mielodisplásica com displasia em única linhagem; SMD-DM: SMD com displasia em múltiplas linhagens; SMD-AS-DU: SMD com sideroblastos em anel com displasia em única linhagem; SMD-AS-DM: SMD com sideroblastos em anel com displasia em múltiplas linhagens; SMD-EB I: SMD com excesso de blastos 1; SMD-EB II: SMD com excesso de blastos 2; SMD-t: SMD relacionada à terapia; CSF: *Clinical frailty scale*; MAN: Mini-avaliação nutricional. \* Teste de Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson ou Fisher.

**TABELA 16.** Comparação de variáveis clínicas e bioquímicas de acordo com a frequência gênica do SNP rs2167270 do gene *LEP* (n=91), modelo distribuição genotípica.

Variáveis	Frequência gênica (Média/Mediana ± DP)			p valor	Post-test
	AA	AG	GG		
Idade (anos)	73,42 ±14,10	72,27 ± 12,15	72,06 ±9,09	0,930*	
Leptina sérica (ng/mL)	281,56 ±62,54	262,86 ±29,66	229,33 ±35,92	0,684*	
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	26,02 ±5,24	25,62 ± 3,69	26,18 ±3,61	0,820*	
Circunferência da cintura (cm)	97,46 ±12,33	94,78 ± 9,59	97,37 ±11,59	0,515*	
Percentual gordura corporal (%)	32,32 ±10,21	32,73 ± 7,33	29,31 ±9,10	0,203*	
Força de preensão manual (Kg)	16,85 ±7,90	19,06 ± 12,80	20,21 ±10,45	0,652*	
Circunferência panturrilha (cm)	32,45 ±3,17	32,72 ± 3,08	33,20 ±3,39	0,708*	
Hemoglobina (g/dL)	9,36 ±2,33	9,49 ± 2,45	9,51 ±2,34	0,981*	
Neutrófilo (/mm <sup>3</sup> )	1667,0±1143,7	1829,3±1191,5	2145,6±1646,5	0,460 <sup>‡</sup>	
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	177111,4 ± 208183,9	144051,1 ± 149027,5	186020,3 ± 136919,5	0,477 <sup>‡</sup>	
Percentual de blastos (%)	2,07 ±2,22	2,73 ± 3,90	3,45 ±5,71	0,594 <sup>‡</sup>	
Ferritina (ng/dL)	778,5 ±438,6	2719,6±645,6	512,2 ±371,9	0,271*	
LDH (UI/L)	407,7 ±106,6	398,4 ± 234,4	408,8 ±238,2	0,992 <sup>‡</sup>	
Albumina (g/dL)	3,92 ±0,36	4,08 ± 0,37	4,27 ±0,40	<b>0,020*</b>	<b>GGxAA=0,025</b>

Legenda: <sup>‡</sup>Teste Kruskal-Wallis/Post-teste: Dunn's. \*Teste ANOVA/Post-teste: Tukey.

**TABELA 17.** Comparação de variáveis clínicas e bioquímicas de acordo com a frequência gênica do SNP rs2167270 do gene *LEP* (n=91), modelo dominante.

Variáveis	Frequência gênica (Média/Mediana ± DP)		p valor
	GG	AG+AA	
Idade (anos)	72,06 ±9,09	72,55 ±12,53	0,844*
Leptina sérica (ng/mL)	229,33 ±35,92	266,88 ±26,70	0,410*
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	26,18 ±3,61	25,72 ±4,07	0,589*
Circunferência da cintura (cm)	97,37 ±11,59	95,43 ±10,27	0,410*
Percentual de gordura corporal (%)	29,31 ±9,10	32,63 ±8,02	0,074*
Força de preensão manual (Kg)	20,21 ±10,45	18,53 ±11,78	0,499*
Circunferência da panturrilha (cm)	33,20 ±3,39	32,65 ±3,07	0,431*
Hemoglobina (g/dL)	9,51 ±2,34	9,46 ±2,40	0,929*
Neutrófilo (/mm <sup>3</sup> )	2145,6 ±1646,5	1790,1 ±1172,3	0,234 <sup>‡</sup>
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	186020,3 ± 136919,5	152031,6 ± 163837,2	0,316 <sup>‡</sup>
Percentual de blastos (%)	3,45 ±5,71	2,57 ±3,56	0,426 <sup>‡</sup>
Ferritina (ng/dL)	512,2 ±371,9	2153,5 ±546,4	0,212*
LDH (UI/L)	408,8 ±238,2	399,9 ±217,3	0,916 <sup>‡</sup>
Albumina (g/dL)	4,27 ±0,40	4,04 ±0,37	<b>0,012*</b>

Legenda: LDH: Lactato-desidrogenase. <sup>‡</sup>Teste de Mann-Whitney. \* Teste *t* de Student.



**TABELA 18.** Comparação de variáveis clínicas e bioquímicas de acordo com a frequência gênica do SNP rs2167270 do gene *LEP* (n=91), modelo recessivo.

Variáveis	Frequência gênica (Média/Mediana ± DP)		p valor
	AA	AG+GG	
Idade (anos)	73,42 ±14,10	72,18 ±10,88	0,708*
Leptina sérica (ng/dL)	281,56 ±62,54	249,71 ±22,82	0,605*
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	26,02 ±5,24	25,86 ±3,64	0,891*
Circunferência da cintura (cm)	97,46 ±12,33	95,89 ±10,50	0,618*
Percentual de gordura corporal (%)	32,32 ±10,21	31,26 ±8,21	0,672*
Força de preensão manual (Kg)	16,85 ±7,90	19,55 ±11,79	0,413*
Circunferência da panturrilha (cm)	32,45 ±3,17	32,95 ±3,20	0,608*
Hemoglobina (g/dL)	9,36 ±2,33	9,50 ±2,38	0,845*
Neutrófilo (/mm <sup>3</sup> )	1667,0 ±1143,7	1964,8 ±1404,4	0,456 <sup>¥</sup>
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	177111,4 ± 208183,9	162037,8 ± 144555,2	0,739 <sup>¥</sup>
Percentual de blastos (%)	2,07 ±2,22	3,04 ±4,74	0,235 <sup>¥</sup>
Ferritina (ng/dL)	778,5 ±438,6	1584,4 ±505,7	0,647 <sup>¥</sup>
LDH (UI/L)	407,7 ±106,6	401,8 ±231,7	0,960 <sup>¥</sup>
Albumina (g/dL)	3,92 ±0,36	4,16 ±0,39	0,063*

Legenda: LDH: Lactato-desidrogenase. <sup>¥</sup> Teste de Mann-Whitney. \* Teste *t* de Student.

## 6 DISCUSSÃO

Em relação às características clínicas dos pacientes desse estudo, a maioria era idosa, com média de idade  $72,07 \pm 11,63$  anos e do gênero feminino (62,3%). É bem descrito que as características clínicas dos pacientes com SMD variam de acordo com a localização geográfica, podendo ser explicado por mudanças genéticas, ocupacionais, de estilo de vida e econômicas (MAGALHÃES et al., 2013; BELLI et al., 2015). Diferente dos nossos achados, a maioria dos estudos com SMD encontrou maior prevalência da doença entre os homens, o que pode estar associado à maior exposição ocupacional (GREENBERG et al., 2012; BELLI et al., 2015; AL-KALI et al., 2019). Por outro lado, maior prevalência de mulheres em nosso estudo possivelmente está relacionada à maior busca por serviços de saúde por essa parte da população.

Outros estudos epidemiológicos encontraram média de idade inferiores ao nosso. Na coorte de Greenberg et al. (2012), que avaliou 7012 pacientes de 11 países e foi utilizada para o desenvolvimento do IPSS-R, a média de idade foi de 71 anos. No estudo de Magalhães et al. (2010), que avaliou o perfil clínico de 476 pacientes com SMD provenientes de 12 centros do Brasil, a média de idade foi de 68,3 anos. No estudo de BELLI et al. (2015), a média de idade encontrada foi de  $65 \pm 17$  anos entre 345 pacientes brasileiros. Em uma publicação recente do nosso grupo, avaliando 288 pacientes com SMD no Ceará, a média de idade encontrada foi de  $69,3 \pm 15,6$  anos (MENDONÇA et al., 2019). Contrariamente, na recente coorte americana de Al-Kali et al. (2019), com 54.953 pacientes, a média de idade dos pacientes com SMD foi de 76 anos.

A maioria dos pacientes desse estudo eram de baixo risco, de acordo com o IPSS-R e classificação OMS (2016). Houve predominância do subtipo SMD-DM (41,2%). Em outros estudos com maior número de casos em diversos países, a maior prevalência de SMD de baixo risco e com ausência de excesso de blastos também é relatada (GREENBERG et al., 2012; DINMOHAMED et al., 2014; BELLI et al., 2015; AL-KALI et al., 2019).

Em relação às comorbidades, verificou-se elevada prevalência de doenças crônicas entre os indivíduos avaliados. Em especial, entre os pacientes com SMD que apresentaram significativamente mais comorbidades do que os controles (**GRÁFICO 1**). HAS, MetS, DMT2 e cardiopatias foram as mais prevalentes entre os pacientes com SMD. Adicionalmente, houve significativamente maior prevalência de comorbidades e polifarmácia entre os pacientes idosos. Ressalta-se que não houve diferença significativa entre a média de idade dos grupos SMD e controles ( $p > 0,005$ ).

Elevada prevalência de comorbidades em países em desenvolvimento, como o Brasil, pode ser decorrente da transição demográfica e epidemiológica, em que o perfil de mortalidade vem sendo modificado. O aumento de doenças crônicas não transmissíveis, como doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes decorre do progressivo envelhecimento populacional (BAPTISTA et al., 2018).

Nossos resultados mostram ainda, clara associação entre a presença de cardiopatias, de sobrecarga de ferro (ferritina  $\geq 1.000$  ng/mL) e de dependência transfusional, dois fatores de prognóstico negativo importantes. Esses resultados corroboram com os achados de Castelli et al. (2018) entre pacientes com SMD italianos. A indicação de transfusão de hemácias em pacientes com anemia aumenta na presença de cardiopatias. Por outro lado, apesar da possibilidade da sobrecarga de ferro ocorrer em pacientes com SMD em resposta à eritropoese ineficaz, que leva à supressão da produção de hepcidina e provoca aumento da absorção intestinal de ferro, a causa mais comum de sobrecarga de ferro é decorrente de transfusão crônica (SIRI-ANGKUL et al., 2018; GATTERMANN et al., 2018).

Entre os efeitos negativos da sobrecarga de ferro, pode-se citar o aumento de dano vascular, de falência cardíaca, de susceptibilidade às infecções, de falência hepática e aumento do estresse oxidativo. A presença de sobrecarga de ferro é associada à redução da sobrevida global em pacientes com SMD (GATTERMANN et al., 2018; SHAMMO; KOMROKJI, 2018).

A prevalência de cardiopatias entre os pacientes com SMD foi de 26,5%, levemente superior ao encontrado por Della Porta et al. (2011) e Castelli et al. (2018), que encontraram 25%, em ambos os estudos. Um estudo austríaco encontrou prevalência de 28%, superior ao nosso (BAMMER et al., 2014). O impacto negativo das cardiopatias na sobrevida global de pacientes com SMD é bem descrita (DELLA PORTA et al., 2011; MALCOVATI et al., 2011).

Ressalta-se ainda, que nosso grupo de estudo foi o primeiro a publicar a prevalência de síndrome metabólica em pacientes com SMD (AGUIAR et al., 2019). HAS e DMT2 estavam entre as doenças mais prevalentes nos pacientes com SMD e ambas são componentes da MetS. A prevalência de diabetes (35,3%) encontrada em nosso estudo foi superior à encontrada em outros estudos como o de Bammer et al. (2014) e Castelli et al. (2018), que observaram prevalência de 12,5% e 8%, respectivamente. Dentre os impactos negativos do diabetes para pacientes com SMD, destaca-se que o desequilíbrio no metabolismo da glicose influencia o processo de carcinogênese e a susceptibilidade às infecções (WEINSTEIN et al., 2009; NILSSON ET AL., 2014; JOHNSON; EVANS-MOLINA, 2015; HAMOUDEH et al., 2016).

Em nosso estudo, a prevalência de HAS foi de 65%, superior ao encontrado pela Pesquisa Nacional de Saúde do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em que a prevalência da doença foi de um terço da população brasileira. Em nosso estudo, utilizou-se como metodologia a mensuração da Pressão Arterial (PA) ou a utilização crônica de anti-hipertensivos como critério diagnóstico de HAS. Um importante achado do estudo do IBGE foi que a prevalência da doença foi maior quando a PA foi mensurada e não apenas referida (MALTA et al., 2018).

Nesse sentido, outro fator negativo associado à presença de comorbidades é a polifarmácia. A utilização de múltiplas drogas de forma concomitante é associada ao aumento de toxicidade medicamentosa, perda de aderência ao tratamento, perda de função cognitiva, redução da qualidade de vida, aumento de risco de quedas, de custos para a saúde pública e má nutrição (MAHER et al., 2014; CASTELLI et al., 2017). Um estudo com 1100 idosos, mostrou relação negativa entre o número de medicamentos e a

ingestão de fibras, de vitaminas lipossolúveis, de vitaminas do complexo B e de minerais (HEUBERGER; CAUDELL, 2011).

Em relação à avaliação da desnutrição entre os pacientes com SMD, apenas 2,9% dos pacientes com SMD foram classificados com desnutrição, de acordo com o IMC. Esse estado nutricional é apontado como o mais prejudicial aos pacientes com SMD. Um estudo avaliando o impacto do Índice de Massa Corporal (IMC) entre portadores de SMD ao diagnóstico, encontrou que os indivíduos com desnutrição apresentaram menor sobrevida global quando comparados a indivíduos com eutrofia, sobrepeso ou obesidade. Em alguns casos a presença de desnutrição entre pacientes oncológicos pode refletir a presença de doença mais agressiva (XU et al., 2018).

Apesar de inferior à concentração encontrada entre os controles, a média de albumina plasmática entre os pacientes com SMD foi 4,13 g/dL, superior ao valor de referência 3,5 g/dL. Média de albumina inferior ao nosso estudo foi encontrada entre os 784 pacientes americanos com SMD e LMA do estudo de ARTZ et al. (2016). A média encontrada pelos autores foi 3,6 g/dL.

Em nosso estudo, a prevalência de baixos valores de albumina (< 3,5g/dL) foi 26,5%. Os pacientes com SMD apresentaram significativamente maior prevalência de inadequação dos níveis plasmáticos de albumina quando comparados aos controles ( $p= 0,001$ ). Sakatoku et al. (2019) encontraram 17,8% de albumina baixa em pacientes com SMD. Por outro lado, Artz et al. (2016) encontraram elevada prevalência de baixa albumina (42%) entre pacientes com SMD e LMA. De acordo com alguns estudos, a baixa albumina plasmática foi apontada como um preditor de mau prognóstico para pacientes com SMD (FEGA et al., 2015; SEVINDIK et al., 2015; ARTZ et al., 2016).

Ao analisar outros parâmetros que avaliam comprometimento nutricional, pacientes com SMD apresentaram significativamente menor Força de Preensão Manual (FPM) e menor Circunferência da Panturrilha (CP) quando comparados aos controles ( $p< 0,05$ ). Todos esses parâmetros indicam pior nutrição e menor reserva muscular. Com o objetivo de mensurar perda de massa muscular esquelética, a CP é uma ferramenta de baixo custo, de fácil mensuração e validada para avaliação de sarcopenia e foi associada a maior

taxa de hospitalização entre idosos brasileiros. Até o momento, não encontramos outros estudos avaliando esse parâmetro nutricional em pacientes com SMD (PAGOTTO et al., 2018; REAL et al., 2018).

A FPM, avaliada por meio da dinamometria, é uma ferramenta prática, de baixo custo e útil para avaliar força de contração e fadiga muscular e vem sendo associada à perda de função cognitiva, depressão e mobilidade em idosos (GRACIANO et al., 2014; BYEON et al., 2019; MCGRATH et al., 2019). Estudo recente com idosos portadores de neoplasia hematológica, incluindo SMD, mostrou a redução da FPM como um indicador sensível de redução de sobrevida e de maior fragilidade (MA et al., 2019). Também Buckstein et al. (2016) encontraram associação entre o comprometimento da FPM e pior sobrevida global de pacientes com SMD.

Ainda avaliando o comprometimento nutricional, ao aplicar a Mini Avaliação Nutricional (MAN), a maioria dos pacientes com SMD (72,5%) encontravam-se em risco nutricional ou desnutrição, enquanto apenas 4,9% do grupo controle encontravam-se nessa situação. Essa diferença foi significativa ( $p < 0,001$ ). Nesse sentido, ressalta-se que a MAN é um instrumento validado para avaliação de idosos e analisa parâmetros antropométricos, dietéticos e uma auto avaliação de saúde. A presença de desnutrição, de acordo com a MAN, vem sendo significativamente associada à menor concentração plasmática de albumina e maior mortalidade, inclusive em idosos com câncer (ZHOU et al., 2015; MONTESANTO et al., 2019; GIOULBASANIS et al., 2011). Não encontramos outros estudos avaliando essa ferramenta em portadores de SMD.

Em nosso estudo, 31,4% dos pacientes possuíram pontuação de CFS  $\geq 5$  e foram diagnosticados com fragilidade. Em um estudo brasileiro com 283 cardiopatas acima de 65 anos, utilizando a *Clinical Frailty Scale*, foi encontrado apenas 6,0% de fragilidade (CFS  $\geq 5$ ). Nesse mesmo estudo, uma pontuação de CFS acima de 4 foi associada a um risco aumentado de permanência hospitalar prolongada e morte (RODRIGUES et al., 2017). Até o momento, não existem outros estudos da prevalência de fragilidade entre pacientes brasileiros com SMD.

No estudo canadense com 445 casos de SMD, diagnosticaram-se 12% dos pacientes como frágeis (CFS  $\geq 5$ ) e após análise multivariada, encontrou-se associação independente entre fragilidade e menor sobrevida global (BUCKSTEIN et al., 2016). Mais recentemente, um estudo japonês com 118 casos de SMD encontrou prevalência de 66% de fragilidade e associação entre presença de fragilidade (CFS  $\geq 5$ ) e maior risco de mortalidade relacionada à infecção (SAKATOKU et al., 2019).

A fragilidade é um indicador importante da saúde humana, em especial de idosos em estado de vulnerabilidade (FRIED et al., 2001). Em nosso estudo, houve associação significativa entre fragilidade, sobrecarga de ferro ( $p= 0,042$ ) e dependência transfusional ( $p= 0,014$ ), dois marcadores com potencial efeito negativo no prognóstico de pacientes com SMD.

Fragilidade também foi associada à redução da tolerância ao tratamento antineoplásico em pacientes onco-hematológicos. A implantação de uma avaliação do grau de fragilidade é sugerida durante o acompanhamento dos pacientes com SMD, uma vez que informações obtidas impactam nas estimativas de prognóstico e influenciam na escolha do tratamento (KOLL; ROSKO, 2018; LUSKIN et al., 2018).

Em relação ao consumo alimentar, quando comparados aos controles, pacientes com SMD apresentaram significativamente maior ingestão de calorias, carboidratos, gorduras totais e gorduras trans. Houve também maior prevalência de inadequação do consumo de fibras entre os pacientes com SMD ( $p < 0,05$ ).

A associação entre o consumo de fibras e a redução do risco de câncer vem sendo reportada nos últimos anos (BRADBURY et al., 2014). Outro benefício das fibras dietéticas é o equilíbrio da microbiota intestinal, redução de LDL-colesterol, glicemia e câncer, incluindo leucemia. O baixo consumo de frutas e outros vegetais, principais fontes de fibra dietética, é associado ao risco de surgimento de SMD (MÜLLER et al., 2019; LIU et al., 2015; AVGERINOU et al., 2017).

Diferente das fibras, que são carboidratos complexos e inversamente relacionados ao surgimento do câncer, os demais carboidratos simples, como o

açúcar, são apontados por alguns estudos como potencial fator de risco (MAINO VIEYTES et al., 2019). Um impacto negativo do excesso do consumo de carboidratos é a associação com desenvolvimento de patologias como diabetes e obesidade (BERGMAN et al., 2019).

Nesse sentido, dietas ricas em calorias e gorduras são prejudiciais e associadas ao desenvolvimento de doenças crônicas, como obesidade, cardiopatias e síndrome metabólica, comorbidades prevalentes em nossa casuística (SACKS; KATAN, 2002; JULIBERT et al., 2019). Os ácidos graxos trans também vem sendo fortemente associados a eventos cardiovasculares, diabetes e câncer (ISLAM et al., 2019).

Em adição, o poder de modulação inflamatória dos lipídios é bem estabelecido. Os ácidos graxos podem influenciar processos pró-inflamatórios no microambiente tumoral (KHADGE et al., 2017). Elevada ingestão de carboidratos, em especial de açúcar refinado e de gorduras, principalmente do tipo saturada e trans, além de baixa ingestão de fibras e antioxidantes, vem sendo associada ao surgimento e maior mortalidade entre pacientes com câncer (SCHLESINGER et al., 2017; SEILER et al., 2018).

Destaca-se a elevada prevalência de inadequação de vitaminas e minerais entre os dois grupos avaliados. Houve ainda, maior mediana de ingestão de ferro ( $p < 0,001$ ) e de cobre ( $p = 0,003$ ) entre os pacientes com SMD quando comparados ao grupo controle.

O excesso de cobre parece ter relação com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, no entanto os estudos que buscaram relação entre esse mineral e o câncer não encontraram resultados significativos (BOST et al., 2016). Elevada ingestão de cobre e ferro foram associados ao maior risco de diabetes mellitus tipo 2 (ESHAK et al., 2018). O ferro é um nutriente pró-oxidante, que em excesso pode gerar danos no DNA e tem sido relacionado ao risco aumentado de câncer. A ingestão elevada de ferro também não é recomendada a pacientes com sobrecarga de ferro, situação prevalente em pacientes com SMD que apresentam dependência transfusional (FONSECA-NUNES et al., 2014; PALMER et al., 2018).



Por fim, a baixa ingestão de vitaminas do complexo B, C e A foi associada ao risco aumentado de leucemia (LIU et al., 2015). Boa parte dos micronutrientes possuem ação anti-inflamatória, atuando no combate de espécies reativas de oxigênio. Destaca-se também que 100% dos pacientes com SMD apresentaram inadequação do consumo de selênio, que é o componente-chave da enzima glutathiona peroxidase. Estudos mostram a associação desse mineral com a redução do risco cardiovascular e do surgimento de alguns tumores (CAI et al., 2018; JABŁOŃSKA; RESZKA, 2017).

Em relação aos parâmetros que avaliam excesso de adiposidade corporal, a maioria dos pacientes com SMD apresentaram excesso de peso pelo Índice de Massa Corporal (IMC), Percentual de Gordura Corporal (%GC), Circunferência da Cintura (CC) e Relação Cintura-Quadril (RCQ). A diferença entre o percentual de CC elevada e RCQ elevada foi significativa entre o grupo SMD e controle ( $p < 0,05$ ).

A obesidade, avaliada através de parâmetros antropométricos, como aumento de IMC e CC, é um fator de risco independente para o surgimento do câncer. Em uma recente metanálise, encontrou-se associação entre aumento do IMC e risco de linfoma não-Hodgkin (KYRGIU et al., 2017; CAMPBELL et al., 2016; HIDAYAT et al., 2018). Em relação à SMD, um estudo americano encontrou relação positiva entre IMC e o risco para a doença (MA et al., 2009).

Sobre o impacto no prognóstico de cânceres, estudos com o IMC são controversos. Alguns resultados encontraram impacto negativo do elevado IMC no prognóstico de cânceres, inclusive hematológicos (GEYER et al, 2010; HEETUN et al., 2018). No entanto, dois estudos recentes encontraram efeito benéfico do sobrepeso e obesidade na sobrevida de pacientes com SMD e em modelos animais da doença. Os autores apontam a associação de baixo peso no câncer ao estabelecimento de doença mais agressiva como uma possível explicação para esse evento (XU et al., 2018; KRAAKMAN et al, 2018).

Destaca-se o efeito negativo da obesidade na produção de citocinas inflamatórias, hematopoese e a relação com o desenvolvimento e descompensação de doenças crônicas, como diabetes, hipertensão arterial sistêmica e cardiopatias (IYENGAR et al., 2016; ADLER et al, 2014; KYRGIU

et al., 2017). Há ainda, o efeito negativo do excesso de adiposidade no desequilíbrio da produção de adipocitocinas, como a leptina (FRIEDMAN, 2016).

Leptina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo, o qual contribui com a maior parte da estrutura da medula óssea, principalmente entre a população idosa. Desde que foi descoberta, em 1994, a leptina vem sendo associada com a obesidade. Muitos estudos encontraram maiores níveis de leptina em indivíduos com excesso de adiposidade quando comparados a indivíduos com menor adiposidade (HALAAS et al., 1995; FRIEDMAN, 2016).

Em nosso estudo, houve uma clara correlação entre os níveis séricos de leptina e os marcadores de adiposidade corporal entre os pacientes com SMD. Encontrou-se correlação positiva significativa entre leptina sérica e IMC ( $r=0,264$ ,  $p=0,025$ ), circunferência da cintura ( $r=0,235$ ,  $p=0,047$ ) e de percentual de gordura corporal ( $r=0,373$ ,  $p=0,001$ ). Diversos outros estudos corroboram com nossos achados, visto que a relação positiva entre os níveis de leptina e o volume de tecido adiposo corporal é bem estabelecida (IZQUIERDO et al., 2019).

Estudos recentes observaram, em diversas populações, relação positiva entre níveis de leptina e IMC e %GC, que representam adiposidade corporal total. Awede et al. (2018), Rodríguez et al. (2018) e Martins et al. (2012) observaram forte correlação positiva e significativa entre níveis dessa adipocitocina e IMC na população adulta sadia: africana, mexicana e brasileira, respectivamente. Correlação positiva entre IMC e leptina também foi observada em pacientes com neoplasias de cólon, próstata, mama e hematológicos (STACHOWICZ et al., 2010; SINGH et al., 2010; PAN et al., 2018; HAN; WANG, 2015). Tsiotra et al. (2005), avaliando pacientes com SMD na Grécia, também encontraram correlação positiva significativa entre leptina e IMC, mas não com outros parâmetros hematológicos e clínicos da doença.

Além do resultado encontrado no teste de correlação, pacientes com SMD com circunferência da cintura elevada apresentaram significativamente, maior média de leptina sérica quando comparados aos pacientes com valores de CC dentro dos parâmetros de normalidade ( $p<0,001$ ). A presença de

obesidade abdominal, avaliada em nosso estudo através da medida da CC, está relacionada a distúrbios metabólicos importantes, como aumento da pressão arterial sistêmica e resistência à insulina, ambos fatores ligados a gênese da síndrome metabólica. Em outros estudos, CC elevada foi associada a desregulação na produção de adipocitocinas, como baixos níveis de adiponectina, uma citocina anti-inflamatória, anti-aterogênica e que desempenha importante função na proteção contra doenças crônicas e a maiores concentrações de leptina (HENNEMAN et al., 2010; BONNEAU et al., 2014; LÓPEZ-JARAMILLO et al., 2014; AWEDE et al., 2018).

Outro achado do nosso estudo foi a significativa maior concentração sérica de leptina entre pacientes com SMD do gênero feminino quando comparados aos pacientes do gênero masculino ( $p= 0,036$ ). Awede et al. (2018) e Ayina et al. (2016) avaliando adultos saudáveis e Tsiotra et al. (2005), avaliando pacientes com SMD e LMA, também observaram que mulheres apresentavam significativamente maiores níveis de leptina quando comparados aos homens. Essa diferença entre os níveis de leptina e os gêneros pode estar associada à ação dos hormônios esteroides sexuais, com possível papel estimulador do estrógeno na produção dessa adipocitocina (MOON et al., 2013; HU et al., 2014).

Em nosso estudo, a média de leptina sérica entre os pacientes com SMD foi significativamente superior à média do grupo controle ( $p= 0,03$ ). Ao longo dos últimos anos, a relação entre leptina e câncer vem ganhando interesse científico. Maiores níveis de leptina também foram encontrados em pacientes portadores de malignidades como: câncer de mama, gástrico, de cólon, de endométrio e leucemia linfóide aguda quando comparados a controles sem câncer (HOSNEY et al., 2017; GENG et al., 2012; WANG et al., 2017; WANG et al., 2014; AREF et al., 2013). Dalamaga et al. (2007) e Tsiora et al. (2005) encontraram maiores concentrações de leptina entre pacientes com SMD quando comparados a controles saudáveis.

Níveis elevados de leptina podem ser prejudiciais a pacientes oncológicos, visto que essa citocina pode estimular etapas da migração e metástase. Associação entre aumento da expressão de leptina e metástase foi observada em alguns cânceres, como mama, cólon, esôfago, pulmão, ovário,

pâncreas, estômago e tireóide (RAY et al., 2017; GHASEMI et al., 2019). Em relação aos cânceres hematológicos, a leptina pode atuar na gênese e progressão da doença. Trata-se de uma citocina com ação proliferativa e inibidora de apoptose de células leucêmicas (KONOPLEVA et al., 1999; TSIOTRA et al., 2005).

Alguns polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) do gene *LEP* podem influenciar a expressão de leptina, por isso o estudo genético relacionado a esse hormônio é pertinente. Nesse sentido, ao longo dos anos, algumas variantes do gene *LEP* vem sendo associadas à obesidade e ao risco de desenvolvimento de algumas neoplasias (MONTAGUE et al., 1997; HINUY et al., 2008; LIN et al., 2015; CHUN et al., 2018). Tendo em vista essas evidências e com o objetivo de avaliar a associação entre síndrome mielodisplásica e os polimorfismos do gene da leptina, foram selecionados dois SNPs: -2548G/A (rs7799039) e A19G (rs2167270).

Em relação à análise do polimorfismo -2548G/A (rs7799039), não se encontrou diferença significativa entre a frequência alélica ( $p=0,62$ ) e a frequência gênica ( $p=0,30$ ) desse SNP entre os grupos caso e controle. Diferente dos nossos achados com pacientes com SMD, Yang et al. (2014), encontraram associação do alelo A (mutante) com maior risco de linfoma não-Hodgkin. Também foram encontradas associações entre o alelo A (mutante) e maior susceptibilidade para câncer de endométrio, mama e próstata (BIÉŃKIEWICZ et al., 2017; HE et al., 2013; LIU et al., 2015). Uma metanálise recente também encontrou associação do alelo A (mutante) com maior susceptibilidade para alguns tipos de câncer, inclusive hematológicos, mas não para câncer de cólon e reto e do aparelho digestivo (TANG et al., 2019).

Por outro lado, em nosso estudo, analisando apenas o grupo com SMD, encontrou-se associação significativa entre o genótipo AA (mutante) e a maior razão de chance da presença de percentual de blastos  $\geq 5\%$ , através do modelo de distribuição genotípica e recessivo. A concentração de blastos na medula óssea, é um importante marcador clínico e um dos fatores com maior impacto negativo no prognóstico dos pacientes com SMD (GREENBERG et al., 2012).

Em nosso estudo também houve associação significativa entre o genótipo GG (selvagem) e uma menor razão de chance da presença de síndrome metabólica (MetS). Não houve associação entre os genótipos e outros marcadores de adiposidade. Alguns estudos encontraram associação entre o alelo A (mutante) e a presença de obesidade e síndrome metabólica (BOUMAIZA et al., 2012; GÖRMÜŞ et al., 2014; DAGDAN et al., 2018).

Nesse estudo, não se encontrou diferença significativa entre os níveis médios de leptina, proteína codificada pelo gene *LEP*, de acordo com os genótipos dos dois polimorfismos avaliados (rs7799039 e rs2167270) ( $p > 0,05$ ). Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Okpechi et al. (2010), que não encontrou influência do polimorfismo -2548G/A (rs7799039) nas concentrações de leptina entre indivíduos sul-africanos. Gaukrodger et al. (2005) e Fan et al. (2014) também não encontraram diferença entre os níveis de leptina e os genótipos do polimorfismos -2548G/A (rs7799039) e A19G (rs2167270) em indivíduos do Japão e Malásia, respectivamente.

Contrariamente, estudos demonstram que a presença do polimorfismo -2548G/A (rs7799039) influencia a expressão de leptina, provavelmente a nível de transcrição (HOFFSTEDT et al., 2002; HINUY et al., 2008; TERRASI et al. 2009). A presença do polimorfismo A19G (rs2167270) também pode influenciar a produção de leptina, desequilibrando a região promotora (HART SAILORS et al., 2007; DASGUPTA et al., 2014). Ressalta-se que a influência étnica na distribuição dos polimorfismos do gene *LEP* vem sendo reconhecida (FAN et al., 2014).

Ainda em relação à análise do polimorfismo A19G (rs2167270), não se encontrou diferença significativa entre a frequência alélica ( $p=0,63$ ) e a frequência gênica ( $p=0,37$ ) desse SNP entre os grupos caso e controle. Diferente dos nossos achados, a recente metanálise que envolveu 19.989 indivíduos de diferentes etnias encontrou associação entre a presença do alelo A (selvagem) e a diminuição da susceptibilidade ao câncer, incluindo linfoma não-Hodgkin (YANG et al., 2019).

Por outro lado, em nosso estudo, pacientes com genótipo AA (selvagem) tiveram maior razão de chance de apresentarem duas ou mais citopenias e pontuação de MDS-CI  $\geq 2$  quando comparados aos pacientes com genótipo GG e AG ( $p < 0,05$ ). Alguns estudos associam a presença do genótipo polimórfico (GG) a comorbidades como obesidade e diabetes (JIANG et al., 2004; FAN et al., 2014; PAWLIK et al., 2017). Diferentemente do esperado, de acordo com alguns achados na literatura científica, nossos resultados demonstram associação entre a presença do genótipo selvagem (AA) e uma maior razão de chance do paciente apresentar maior número de comorbidades (MDS-CI  $\geq 2$ ).

Por outro lado, a presença do genótipo GG (mutante) reduziu a chance do paciente apresentar ferritina elevada ( $\geq 1000\text{ng/ml}$ ), através do modelo de distribuição genotípica e de dominância ( $p < 0,05$ ). O excesso de ferritina vem sendo associado à presença de comorbidades, tais como: obesidade, resistência à insulina, síndrome metabólica e doença hepática gordurosa não alcoólica (SHIM et al., 2017; AMIN et al., 2019). Nesse sentido, a presença do genótipo mutante (GG) parece ser um fator protetor para os pacientes com SMD, de acordo com nossa casuística.

Sendo assim, destaca-se que esse foi o primeiro estudo a descrever a prevalência de síndrome metabólica, a avaliação quantitativa de micronutrientes e a prevalência de polimorfismos do gene da leptina em portadores de SMD. Os resultados desse estudo demonstram a importância de uma avaliação abrangente e sistemática nos pacientes com SMD, afim de identificar e controlar precocemente fatores não-hematológicos, tais como fragilidade, desnutrição, obesidade, MetS e outras comorbidades, adicionado a dosagem de leptina e a avaliação do gene *LEP* que corresponderam a marcadores de impacto negativo no prognóstico desses pacientes.

## 7 CONCLUSÕES

- Foi observada elevada prevalência de comorbidades entre os pacientes com SMD e uma importante associação entre doenças cardíacas e MetS com dependência transfusional.
- Houve elevada prevalência de comprometimento nutricional desses pacientes, através da avaliação de parâmetros como, escala de fragilidade, circunferência da panturrilha, força de preensão manual e níveis plasmáticos de albumina quando comparados ao grupo controle.
- Adicionalmente, encontrou-se elevada prevalência de inadequação da ingestão da maioria dos micronutrientes (vitaminas e minerais) entre os indivíduos.
- Um excesso de adiposidade, avaliado por IMC, %GC, CC e RCQ foi observado entre os pacientes com SMD.
- Os níveis séricos de leptina foram superiores entre os casos com SMD. A leptina se correlacionou positivamente com parâmetros antropométricos (IMC, CC e %GC). Não houve relação significativa entre essa adipocitocina e parâmetros hematológicos.
- Observou-se importante relação do genótipo AA (mutante) do polimorfismo -2548GA (rs7799039) com o gênero masculino e com o excesso de blastos ( $\geq 5\%$ ) e do genótipo GG (selvagem) com menor razão de chance de possuírem MetS.
- Em relação ao polimorfismo A19G (rs2167270), pacientes que possuíam genótipo GG (mutante) tiveram menor risco de sobrecarga de ferro e pacientes com genótipo AA (selvagem) desse polimorfismo apresentaram maior chance de possuírem maior número de citopenias periféricas e de maior pontuação do escore MDS-CI.

- A associação entre a presença de comorbidades, desequilíbrio no estado nutricional e nos níveis séricos de leptina e a presença de polimorfismos do gene *LEP* com parâmetros de mau prognóstico indicam a necessidade de intervenção nutricional para modificação no padrão alimentar dos pacientes, que se mostrou inadequado nesse estudo.
- Esse estudo demonstrou a importância de uma avaliação nutricional abrangente e sistemática nos pacientes com SMD, a fim de identificar importantes fatores não-hematológicos com impacto prognóstico adverso.



## 8 REFERÊNCIAS

ABD AZIZ, N.; TENG, N.; ABDUL HAMID, M.R.; ISMAIL, N.H. Assessing the nutritional status of hospitalized elderly. **Clinical Intervention in Aging**, v. 12, p. 1615-25, 2017.

ABEL, G.A.; KLEPIN, H.D. Frailty and the management of hematologic malignancies. **Blood**, v. 131, n. 5, p. 515-24, 2018.

ADÈS, L.; ITZYKSON, R.; FENAUX, P. Myelodysplastic syndromes. **The Lancet**, v. 383, n. 9936, p. 2239-2252, 2014.

ADLER, B.J.; KAUSHANSKY, K.; RUBIN, C.T. Obesity-driven disruption of haematopoiesis and the bone marrow niche. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 12, p. 737-48, 2014.

AGUIAR, A.P.N.; MENDONÇA, P.S.; RIBEIRO-JÚNIOR, H.L.; BORGES, D.P.; SAMPAIO, H.A.C.; MARTINS, M.R.A.; PINHEIRO, R.F.; MAGALHÃES, S.M.M. Myelodysplastic syndromes: an analysis of non-hematological prognostic factors and its relationship to age. **Journal of Geriatric Oncology**, S1879-4068, n. 19, p. 30114-6, 2019.

AL-KALI, A.; ZBLEWSKI, D.; FORAN, J.M.; PATNAIK, M.S.; LARRABEE, B.R.; GANGAT, N.; BEGNA, K.H.; ELLIOTT, M.A.; HOGAN, W.J.; TEFFERI, A.; LITZOW, M.R.; GO, R.S. Outcome of myelodysplastic syndromes overtime in the United States: a national cancer data base study from 2004-2013. **Mayo Clinical Proceedings**, v. 94, n. 8, p. 1467-74, 2019.

AMIN, R.F.; EL BENDARY, A.S.; EZZAT, S.E.; MOHAMED, W.S. Serum ferritin level, microalbuminuria and non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v. 13, n. 3, p. 2226-29, 2019.

AMORIM SENA PEREIRA, M.L.; DE ALMEIDA MOREIRA, P.; CUNHA DE OLIVEIRA, C.; CARNEIRO RORIZ, A.K.; TERESÓPOLIS REIS AMARAL, M.; LIMA MELLO, A.; BARBOSA RAMOS, L. Nutritional status of institutionalized elderly Brazilians: a study with the mini nutritional assessment. **Nutricion Hospitalaria**, v. 31, n. 3, p. 1198-204, 2014.

ANDREESCU, N.; PUIU, M.; NICULESCU, M. effects of dietary nutrients on epigenetic changes in cancer. **Methods in Molecular Biology**, v. 1856, p. 121-39, 2018.

ARBER, D.A.; ORAZI, A.; HASSERJIAN, R.; THIELE, J.; BOROWITZ, M.J.; LE BEAU, M.M.; BLOOMFIELD, C.D.; CAZZOLA, M.; VARDIMAN, J.W. The 2016

revision to the world health organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2391-405, 2016.

AREF, S.; IBRAHIM, L.; AZMY, E.; AL ASHARY, R. Impact of serum adiponectin and leptin levels in acute leukemia. **Hematology**, v. 18, n. 4, p. 198-203, 2013.

ARENDS, J.; BARACOS, V.; BERTZ, H.; BOZZETTI, F.; CALDER, P.C.; DEUTZ, N.E.P.; ERICKSON, N.; LAVIANO, A.; LISANTI, M.P.; LOBO, D.N.; MCMILLAN, D.C.; MUSCARITOLI, M.; OCKENGA, J.; PIRLICH, M.; STRASSER, F.; DE VAN DER SCHUEREN, M.; VAN GOSSUM, A.; VAUPEL, P.; WEIMANN, A. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 5, p. 1187-96, 2017.

ARTZ, A.S.; LOGAN, B.; ZHU, X.; AKPEK, G.; BUFARULL, R.M.; GUPTA, V.; LAZARUS, H.M.; LITZOW, M.; LOREN, A.; MAJHAIL, N.S.; MAZIARZ, R.T.; MCCARTHY, P.; POPAT, U.; SABER, W.; SPELLMAN, S.; RINGDEN, O.; WICKREMA, A.; PASQUINI, M.C.; COOKE, K.R. The prognostic value of serum C-reactive protein, ferritin, and albumin prior to allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. **Haematologica**, v. 101, n. 11, p. 1426-33, 2016.

ASCHNER, M.; ERIKSON, K. Manganese. **Advances in Nutrition**, v. 8, n. 3, p. 520-21, 2017.

AVGERINO, C.; GIANNEZI, I.; THEODOROPOULOU, S.; LAZARIS, V.; KOLLIPOULOU, G.; ZIKOS, P.; ALAMANOS, Y.; LEOTSINIDIS, M.; SYMEONIDIS, A. Occupational, dietary, and other risk factors for myelodysplastic syndromes in Western Greece. **Hematology**, v. 22, n. 7, p. 419-29, 2017.

AWEDE, B.; ADOVOEKPE, D.; ADEHAN, G.; MACFARLANE, N.G.; AZONBAKIN, S.; DOSSOU, E.; AMOUSSOU-GUENOU, M.; DJROLO, F. Adiponectin, in contrast to leptin, is not associated with body mass index, waist circumference and HOMA-IR in subjects of a west-African population. **Physiological Reports**, v. 6, n. 11, e13718, 2018.

AYINA, C.N.; NOUBIAP, J.J.; ETOUNDI NGOA, L.S.; BOUDOU, P.; GAUTIER, J.F.; MENGNJO, M.K.; MBANYA, J.C.; SOBNGWI, E. Association of serum leptin and adiponectin with anthropomorphic indices of obesity, blood lipids and insulin resistance in a Sub-Saharan African population. **Lipids in Health and Disease**, v. 15, p.96, 2016.

AZZI, J.M.; KYVERNITAKIS, A.; SHAH, D.P.; EL HADDAD, L.; MAHAJAN, S.N.; GHANTOJI, S.S.; HEREDIA-ARIZA, E.; CHEMALY, R.F. Leukopenia and lack of ribavirin predict poor outcomes in patients with haematological

malignancies and respiratory syncytial virus infection. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 11, p. 1-8, 2018.

BAMMER, C.; SPERR, W.R.; KEMMLER, G.; WIMAZAL, F.; NÖSSLINGER, T.; SCHÖNMETZLER, A.; KRIEGER, O.; PFEILSTÖCKER, M.; VALENT, P.; STAUDER, R. Clustering of comorbidities is related to age and sex and impacts clinical outcome in myelodysplastic syndromes. **Journal of Geriatric Oncology**, v. 5, n. 3, p. 299-306, 2014.

BAPTISTA, E.A.; QUEIROZ, B.L.; RIGOTTI, J.I.R. Decomposition of mortality rates from cardiovascular disease in the adult population: a study for Brazilian micro-regions between 1996 and 2015. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 35, n. 2, e0050, 2018.

BAR-EL DADON, S.; REIFEN, R. Vitamin A and the epigenome. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 11, p. 2404-11, 2017.

BASOOD, M.; OSTER, H.S.; MITTELMAN, M. Thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndromes: still an unsolved problem. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 10, n. 1, p. 1-7, 2018.

BEJAR, R. Clinical and genetic predictors of prognosis in myelodysplastic syndromes. **Haematologica**, v. 99, n. 6, p. 956-64, 2014.

BELLI, C.B.; PINHEIRO, R.F.; BESTACH, Y.; LARRIPA, I.B.; DA SILVA TANIZAWA, R.S.; ALFONSO, G.; GONZALEZ, J.; ROSENHAIN, M.; WATMAN, N.; CAVALCANTE DE ANDRADE SILVA, M.; NEGRI ARANGUREN, P.; GARCÍA RIVELLO, H.; MAGALHAES, S.M.; VALLADARES, X.; UNDURRAGA, M.S.; VELLOSO, E.R. Myelodysplastic syndromes in South America: a multinational study of 1080 patients. **American Journal of Hematology**, v. 90, n. 10, p. 851-8, 2015.

BENNETT, J. M. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndrome. **British Journal of Haematology**, v.51, p.189-199, 1982.

BERGMAN, R.N.; PICCININI, F.; KABIR, M.; ADER, M. Novel aspects of the role of the liver in carbohydrate metabolism. **Metabolism**, 2019. doi: 10.1016/j.metabol.2019.05.011.

BIĘNKIEWICZ, J.; ROMANOWICZ, H.; MALINOWSKI, A.; SMOLARZ, B. Association of single nucleotide polymorphism -2548 G/A (rs12112075) of leptin gene with endometrial cancer and uterine leiomyomas. **European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology**, v. 218, n. 1, p. 113-18, 2017.

BONNEAU, G.A.; PEDROZO, W.R.; BERG, G. Adiponectin and waist circumference as predictors of insulin-resistance in women. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v. 8, n. 1, p.3-7, 2014.

BOST, M.; HOUDART, S.; OBERLI, M.; KALONJI, E.; HUNEAU, J.F.; MARGARITIS, I. Dietary copper and human health: current evidence and unresolved issues. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 35, p. 107-15, 2016.

BOUMAIZA, I.; OMEZZINE, A.; REJEB, J.; REBHI, L.; OUEDRANI, A.; BEN REJEB, N.; NABLI, N.; BEN ABDELAZIZ, A.; BOUSLAMA, A. Relationship between leptin G2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms and obesity and metabolic syndrome risk in Tunisian volunteers. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 16, n. 7, p. 726-33, 2012.

BRADBURY, K.E.; APPLEBY, P.N.; KEY, T.J. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 100, suppl. 1, p. 394S-8S, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resolução Nº 466 de 12 de dezembro de 2012: aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. VIGITEL 2018; Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde. [Internet]. Disponível: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>. Visualizado em: 25/12/2019.

BRECCIA, M.; FEDERICO, V.; LATAGLIATA, R.; MERCANTI, C.; D'ELIA, G.M.; CANNELLA, L.; LOGLISCI, G.; SALAROLI, A.; SANTOPIETRO, M.; ALIMENA, G. Evaluation of comorbidities at diagnosis predicts outcome in myelodysplastic syndrome patients. **Leukemia Research**, v. 35, n. 2, p. 159-62, 2011.

BREDELLA, M.A.; TORRIANI, M.; GHOMI, R.H.; THOMAS, B.J.; BRICK, D.J.; GERWECK, A.V.; ROSEN, C.J.; KLIBANSKI, A.; MILLER, K.K. Vertebral bone marrow fat is positively associated with visceral fat and inversely associated with IGF-1 in obese women. **Obesity**, v. 19, n. 1, p. 49-53, 2011.

BUCKSTEIN, R.; WELLS, R.A.; ZHU, N.; LEITCH, H.A.; NEVILL, T.J.; YEE, K.W.; LEBER, B.; SABLOFF, M.; ST HILAIRE, E.; KUMAR, R.; GEDDES, M. Patient-related factors independently impact overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: an MDS-CAN prospective study. **British Journal of Haematology**, v. 174, n. 1, p. 88-101, 2016.

BYEON, H. Relationship between physical activity level and depression of elderly people living alone. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 20, E4051, 2019.

CAERS, J.; DELEU, S.; BELAID, Z.; DE RAEVE, H.; VAN VALCKENBORGH, E.; DE BRUYNE, E.; VANDERKERKEN, K. Neighboring adipocytes participate in the bone marrow microenvironment of multiple myeloma cells. **Leukemia**, v. 21, n. 7, p. 1580-84, 2007.

CAI, Z.; ZHANG, J.; LI, H. Selenium, aging and aging-related diseases. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 3, p. 1-13, 2018.

CAMPBELL, T.C. The Past, Present, and Future of Nutrition and Cancer: Part 1-Was A Nutritional Association Acknowledged a Century Ago? **Nutrition and Cancer**, v. 69, n. 5, p. 811-17, 2017a.

CAMPBELL, T.C. Nutrition and cancer: an historical perspective.-the past, present, and future of nutrition and cancer. part 2. misunderstanding and ignoring nutrition. **Nutrition and Cancer**, v. 69, n. 6, p. 962-68, 2017b.

CAMPBELL, P.T.; NEWTON, C.C.; FREEDMAN, N.D.; KOSHIOL, J.; ALAVANJA, M.C.; BEANE FREEMAN, L.E.; BURING, J.E.; CHAN, A.T.; CHONG, D.Q.; DATTA, M.; GAUDET, M.M.; GAZIANO, J.M.; GIOVANNUCCI, E.L.; GRAUBARD, B.I.; HOLLENBECK, A.R. Body mass index, waist circumference, diabetes, and risk of liver cancer for U.S. adults. **Cancer Research**, v. 76, n. 20, p. 6076-83, 2016.

CARBONE, F.; LA ROCCA, C.; MATARESE, G. Immunological functions of leptin and adiponectin. **Biochimie**, v. 94, n. 10, p. 2082-88, 2012.

CASTELLI, R.; BERGAMASCHINI, L.; SCHIAVON, R.; LAMBERTENGHI-DELILIERIS, G. Personalized treatment strategies for elderly patients with myelodysplastic syndromes. **Expert Review of Hematology**, v. 10, n. 12, p. 1077-86, 2017.

CASTELLI, R.; SCHIAVON, R.; DELILIERIS, G.L. The impact of anaemia, transfusion dependency, comorbidities and polypharmacy in elderly patients with low-risk myelodysplastic syndromes. **Medical Oncology**, v. 35, n. 33, p. 1-5, 2018.

CAWTHORN, W.P.; SCHELLER, E.L.; PARLEE, S.D.; PHAM, H.A.; LEARMAN, B.S.; REDSHAW, C.M.H.; MACDOUGALD, O.A. Expansion of bone marrow adipose tissue during caloric restriction is associated with increased circulating glucocorticoids and not with hypoleptinemia. **Endocrinology**, v. 157, n. 2, p. 508-21, 2016.

CHAMSEDDINE, A.N.; JABBOUR, E.; KANTARJIAN, H.M.; BOHNNAN, Z.S.; GARCIA-MANERO, G. Unraveling myelodysplastic syndromes: current knowledge and future directions. **Current Oncology Reports**, v. 18, n.1, p. 1-11, 2016.

CHUMLEA, W.C.; GUO, S.S.; KUCZMARSKI, R.J.; FLEGAL, K.M.; JOHNSON, C.L.; HEYMSFIELD, S.B.; LUKASKI, H.C.; FRIEDL, K.; HUBBARD, V.S. Body composition estimates from NHANES III bioelectrical impedance data. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 26, n. 12, p. 1596-609, 2002.

CHUN, K.A.; KOCARNIK, J.M.; HARDIKAR, S.S.; ROBINSON, J.R.; BERNDT, S.I.; CHAN, A.T.; FIGUEIREDO, J.C.; LINDOR, N.M.; SONG, M. Leptin gene variants and colorectal cancer risk: sex-specific associations. **Plos One**, v. 13, n. 10, p. 1-10, 2018.

CLARKE, G.M.; ANDERSON, C.A.; PETTERSSON, F.H.; et al. Basic statistical analysis in genetic case-control studies. **Nature protocols**, v.6, n. 2, p. 121 - 133, 2011.

CLAVIJO, M. M.; CAROLA, GARCÉS, F. C. Obesidad y resistencia a la leptina. **Gaceta Medica Boliviana**, v.33, n.1, p. 63-68, 2010.

COHEN, A.; DEMPSTER, D.W.; RECKER, R.R.; LAPPE, J.M.; ZHOU, H.; ZWAHLEN, A.; MÜLLER, R.; ZHAO, B.; GUO, X.; LANG, T.; SAEED, I.; LIU, X.S.; GUO, X.E.; CREMERS, S.; ROSEN, C.J.; STEIN, E.M.; NICKOLAS, T.L.; MCMAHON, D.J.; YOUNG, P.; SHANE, E. Abdominal fat is associated with lower bone formation and inferior bone quality in healthy premenopausal women: a transiliac bone biopsy study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, n. 6, p. 2562-72, 2013.

CONSTANTINO, C.; CHARALAMBOUS, C.; KANAKIS, D. Vitamin E and cancer: an update on the emerging role of  $\gamma$  and  $\delta$  tocotrienols. **European Journal of Nutrition**, 2019.

COOK, S.; WEITZMAN, M.; AUINGER, P.; NGUYEN, M.; DIETZ, W.H. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Archives of Pediatric Adolescent Medicine*, v. 157, p.821-7, 2003.

COZZOLINO, S.M.F. Biodisponibilidade de nutrientes. Rio de Janeiro: Manole, 2016.

CRUZ-JENTOFT, A.J.; BAEYENS, J.P.; BAUER, J.M.; BOIRIE, Y.; CEDERHOLM, T.; LANDI, F. Sarcopenia: european consensus on definition and diagnosis. **Age Ageing**, v. 39, n. 4, p.412-23, 2010.

DAGDAN, B.; CHULUUN-ERDENE, A.; SENGERAGCHAA, O.; MALCHINKHUU, M.; JANLAV, M. Leptin gene G2548A polymorphism among Mongolians with metabolic syndrome. **Medical Sciences**, v. 7, n. 1, 2018.

DALAMAGA, M.; NIKOLAIDOU, A.; KARMANIOLOS, K.; HSI, A.; CHAMBERLAND, J.; DIONYSSIOU-ASTERIOU, A.; MANTZOROS, C.S. Circulating adiponectin and leptin in relation to myelodysplastic syndrome: a case-control study. **Oncology**, v. 73, n. 1, p. 26-32, 2007.

DALAMAGA, M.; KARMANIOLOS, K.; CHAMBERLAND, J.; NIKOLAIDOU, A.; LEKKA, A.; DIONYSSIOU-ASTERIOU, A.; MANTZOROS, C. S. Higher fetuin-A, lower adiponectin and free leptin levels mediate effects of excess body weight on insulin resistance and risk for myelodysplastic syndrome. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 62, n. 12, p. 1830-9, 2013a.

DALAMAGA, M.; CHOU, S. H.; SHIELDS, K.; PAPAGEORGIOU, P.; POLYZOS, S. A.; MANTZOROS, C. S. Leptin at the intersection of neuroendocrinology and metabolism: current evidence and therapeutic perspectives. **Cell Metabolism**, v. 18, n. 1, p. 29-42, 2013b.

DALAMAGA, M.; CHRISTODOULATOS, G. S. Adiponectin as a biomarker linking obesity and adiposopathy to hematologic malignancies. **Hormony Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 23, n.1, p. 5-20, 2015.

DASGUPTA, S.; SALMAN, M.; SIDDALINGAIAH, L.B.; LAKSHMI, G.L.; XAVIOUR, D.; SREENATH, J. Genetic variants in leptin: determinants of obesity and leptin levels in South Indian population. **Adipocyte**, v. 4, n. 2, p. 135-40, 2014.

DE LABRA, C.; GUIMARAES-PINHEIRO, C.; MASEDA, A.; LORENZO, T.; MILLÁN-CALENTI, J.C. Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials. **BMC Geriatrics**, v. 15, p. 154, 2015.

DELLA PORTA, M.G.; MALCOVATI, L.; STRUPP, C.; AMBAGLIO, I.; KUENDGEN, A.; ZIPPERER, E.; TRAVAGLINO, E.; INVERNIZZI, R.; PASCUTTO, C.; LAZZARINO, M.; GERMING, U.; CAZZOLA, M. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. **Haematologica**, v. 96, n. 3, p. 441-9, 2011.

DELLA PORTA, M.G. Prognostic models in myelodysplastic syndromes. **Lancet Haematology**, v. 2, n. 6, p.229-30, 2015.

DELUCHE, E.; GIRAULT, S.; JESUS, P.; MONZAT, S.; TURLURE, P.; LEOBON, S.; ABRAHAM, J.; DALY, N.; DAURIAC, O.; BORDESSOULE, D.

Assessment of the nutritional status of adult patients with acute myeloid leukemia during induction chemotherapy. **Nutrition**, v. 41, p. 120-25, 2017.

DENG, T.; LYON, C.J.; BERGIN, S.; CALIGIURI, M. A.; HSUEH, W.A. Obesity, inflammation, and cancer. **Annual Review of Pathology**, v. 11, p. 421-49, 2016.

DENLEY, A.; CARROLL, J.M.; BRIERLEY, G.V.; COSGROVE, L.; WALLACE, J.; FORBES, B.; ROBERTS, C.T. Differential activation of insulin receptor substrates 1 and 2 by insulin-like growth factor-activated insulin receptors. **Molecular and Cellular Biology**, v. 27, n. 10, p. 3569-77, 2007.

DINMOHAMED, A.G.; VISSER, O.; VAN NORDEN, Y.; HUIJGENS, P.C.; SONNEVELD, P.; VAN DE LOOSDRECHT, A.A. Trends in incidence, initial treatment and survival of myelodysplastic syndromes: a population-based study of 5144 patients diagnosed in the Netherlands from 2001 to 2010. **European Journal of Cancer**, v. 50, p. 1004-12, 2014.

DUARTE, A. C.; CASTELLANI, F. R. **Semiologia nutricional**. Rio de Janeiro: Axcel Books do Brasil, 2002.

DUCHINI, L.; JORDAO, A.A.; BRITO, T.T.; DIEZ-GARCIA, R.W. Avaliação e monitoramento do estado nutricional de pacientes hospitalizados: uma proposta apoiada na opinião da comunidade científica. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 513-22, 2010.

DURNIN, J.V.; WOMERSLEY, J. Body fat assessed from body density and its estimation from skinfold thickness: measurement on 481 men and women aged from 16 at 72 years. **British Journal of Nutrition**, v. 32, n. 1, p.77-97, 1974.

ESHAK, E.S.; ISO, H.; MARUYAMA, K.; MURAKI, I.; TAMAKOSHI, A. Associations between dietary intakes of iron, copper and zinc with risk of type 2 diabetes mellitus: a large population-based prospective cohort study. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 2, p. 667-74, 2018.

ESPINOLA-KLEIN, C.; GORI, T.; BLANKENBERG, S.; MUNZEL, T. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. **Frontiers in Bioscience**, v. 16, p. 1663-74, 2011.

ESPOSITO, K.; CHIODINI, P.; COLAO, A.; LENZI, A.; GIUGLIANO, D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 35, p. 2402-11, 2012.

FAN, S.H.; SAY, Y.H. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and their association with plasma leptin levels and obesity in a multi-ethnic Malaysian



suburban population. **Journal of Physiological Anthropology**, v. 33, n. 5, p. 1-10, 2014.

FANTUZZI, G.; FAGGIONI, R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 68, n. 4, p. 437-46, 2000.

FAROOQI, I. S.; MATARESE, G.; LORD, G. M.; KEOGH, J. M.; LAWRENCE, E.; AGWU, C.; SANNA, C.; JEBB, S. A.; PERNA, F.; FONTANA, S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. **Journal of Clinical Investigation**, v. 110, n. 8, p. 1093-1103, 2002.

FARR, O.M.; GAVRIELI, A.; MANTZOROS, C.S. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 22, n. 5, p. 353-9, 2015.

FEGA, K.R.; ABEL, G.A.; MOTYCKOVA, G.; SHERMAN, A.E.; DEANGELO, D.J.; STEENSMA, D.P.; GALINSKY, I.; WADLEIGH, M.; STONE, R.M.; DRIVER, J.A. Non-hematologic predictors of mortality improve the prognostic value of the international prognostic scoring system for MDS in older adults. **Journal of Geriatric Oncology**, v. 6, n. 4, p. 288-98, 2015.

FLEET, J.C.; DESMET, M.; JOHNSON, R.; LI, Y. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. **Biochemistry Journal**, v. 441, n. 1, p. 61-76, 2012.

FONSECA-NUNES, A.; JAKSZYN, P.; AGUDO, A. Iron and cancer risk--a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 23, n. 1, p. 12-31, 2014.

FRIED, L.P.; TANGEN, C.M.; WALSTON, J.; NEWMAN, A.B.; HIRSCH, C.; GOTTDIENER, J. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. **Journal of Gerontology, Series A: Biology Sciences Medical Science**, v. 56, n. 3, p. 146-56, 2001.

FRIEDMAN, J. The long road to leptin. **The Journal of Clinical Investigator**, v. 126, n. 12, p. 4727-34, 2016.

FRISANCHO, A.R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.34, p. 2540-5, 1981.

GANGAT, N.; PATNAIK, M. M.; TEFFERI, A. Myelodysplastic syndromes: contemporary review and how we treat. **American Journal of Hematology**, v. 91, n. 1, p. 76-89, 2016.

GATTERMANN, N. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). **International Journal of Hematology**, v. 107, n. 1, p. 55-63, 2018.

GAUKRODGER, N.; MAYOSI, B.M.; IMRIE, H.; AVERY, P.; BAKER, M.; CONNELL, J.M.C.; WATKINS, H.; FARRALL, M.; KEAVNEY, B. A rare variant of the leptin gene has large effects on blood pressure and carotid intima-medial thickness: a study of 1428 individuals in 248 families. **Journal of Medical Genetics**, v. 42, p.474-78, 2005.

GENG, Y.; WANG, J.; WANG, R.; WANG, K.; XU, Y.; SONG, G.; WU, C.; YIN, Y. Leptin and HER-2 are associated with gastric cancer progression and prognosis of patients. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 66, n. 6, p. 419-24, 2012.

GEYER, S.M.; MORTON, L.M.; HABERMANN, T.M.; ALLMER, C.; DAVIS, S.; COZEN, W.; SEVERSON, R.K.; LYNCH, C.F.; WANG, S.S.; MAURER, M.J.; HARTGE, P.; CERHAN, J.R. Smoking, alcohol use, obesity, and overall survival from non-Hodgkin lymphoma: a population-based study. **Cancer**, v. 116, n. 12, p. 2993-3000, 2010.

GHASEMI, A.; SAEIDI, J.; AZIMI-NEJAD, M.; HASHEMY, S.I. Leptin-induced signaling pathways in cancer cell migration and invasion. **Cellular Oncology**, v. 42, n. 3, p. 243-60, 2019.

GIOVANNUCCI, E.; HARLAN, D.M.; ARCHER, M.C.; BERGENSTAL, R.M.; GAPSTUR, S.M.; HABEL, L.A.; POLLAK, M.; REGENSTEINER, J.G.; YEE, D. Diabetes and cancer: a consensus report. **Diabetes Care**, v. 33, n. 7, p. 1674-85, 2010.

GILOUBASANIS, I.; GEORGOULIAS, P.; VLACHOSTERGIOS, P.J.; BARACOS, V.; GHOSH, S.; GIANNOUSI, Z.; PAPANDREOU, C.N.; MAVROUDIS, D.; GEORGOULIAS, V. Mini nutritional assessment (MNA) and biochemical markers of cachexia in metastatic lung cancer patients: interrelations and associations with prognosis. **Lung Cancer**, v. 74, n. 3, p. 516-20, 2011.

GLENTHØJ, A.; ØRSKOV, A.D.; HANSEN, J.W.; HADRUP, S.R.; O'CONNELL, C.; GRØNBÆK, K. Immune mechanisms in myelodysplastic syndrome. **International Journal of Molecular Science**, v. 17, n. 6, 2016.

GÖRMÜŞ, U.; TIMIRCI KAHRAMAN, Ö.; TOPTAŞ, B.; İSBİR, T.; ÇİFTÇİ, Ç.; BERKKAN, H.H.; DALAN, A.B.; KARATAY, M.C. Leptin and leptin receptor polymorphisms are related to body mass index in a Turkish population. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 44, n. 5, p. 809-13, 2014.

GRACIANO, P.A.; MARANHÃO, L.; PAVINATTO, C.; SANTOS, Z.A. Força do aperto de mão: valores de referência para indivíduos saudáveis. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 29, n. 1, p. 63-7, 2014.

GREENBERG, P.L.; TUECHLER, H.; SCHANZ, J.; SANZ, G.; GARCIA-MANERO, G.; SOLÉ, F.; BENNETT, J.M.; BOWEN, D.; FENAUX, P.; DREYFUS, F.; KANTARJIAN, H.; KUENDGEN, A.; LEVIS, A.; MALCOVATI, L.; CAZZOLA, M.; CERMAK, J.; FONATSCH, C.; LE BEAU, M.M.; SLOVAK, M.L.; KRIEGER, O.; LUEBBERT, M.; MACIEJEWSKI, J.; MAGALHAES, S.M.; MIYAZAKI, Y.; PFEILSTÖCKER, M.; SEKERES, M.; SPERR, W.R.; STAUDER, R.; TAURO, S.; VALENT, P.; VALLESPI, T.; VAN DE LOOSDRECHT, A.A.; GERMING, U.; HAASE, D. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. **Blood**, v. 120, n. 4, p. 2454-65, 2012.

GREENBERG, P.L.; TUECHLER, H.; SCHANZ, J.; SANZ, G.; GARCIA-MANERO, G.; SOLÉ, F.; BENNETT, J.M.; BOWEN, D.; FENAUX, P.; DREYFUS, F.; KANTARJIAN, H.; KUENDGEN, A.; LEVIS, A.; MALCOVATI, L.; CAZZOLA, M.; CERMAK, J.; FONATSCH, C.; LE BEAU, M.M. SLOVAK, M.L.; KRIEGER, O.; LUEBBERT, M.; MACIEJEWSKI, J.; MAGALHAES, S.M.; MIYAZAKI, Y.; PFEILSTÖCKER, M.; SEKERES, M.; SPERR, W.R.; STAUDER, R.; TAURO, S.; VALENT, P.; VALLESPI, T.; VAN DE LOOSDRECHT, A.A.; GERMING, U.; HAASE, D. Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. **Blood**, v. 128, n. 16, p. 2096-97, 2016.

GRIFFITH, J.F.; YEUNG, D.K.; MA, H.T.; LEUNG, J.C.; KWOK, T.C.; LEUNG, P.C. Bone marrow fat content in the elderly: a reversal of sex difference seen in younger subjects. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 36, n. 1, p. 225-30, 2012.

HAGER, J.; CLEMENT, K.; FRANCKE, S.; DINA, C.; RAISON, J.; LAHLOU, N.; RICH, N.; PELLOUX, V.; BASDEVANT, A.; GUY-GRAND, B.; NORTH, M.; FROGUEL, P. A polymorphism in the 5' untranslated region of the human ob gene is associated with low leptin levels. **International Journal of Obesity and Related Metabolism Disorders**, v. 22, n. 3, p. 200-5, 1998.

HALAAS, J.L.; GAJIWALA, K.S.; MAFFEI, M.; COHEN, S.L.; CHAIT, B.T.; RABINOWITZ, A. plasma protein encoded by the obese gene. **Science**, v. 269, n. 5223, p. 543-6, 1995.

HAN, T.; WANG, X. Leptin and its receptor in hematologic malignancies. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 11, p. 19840-49. 2015.

HANSEN, C.M.; BINDERUP, L.; HAMBERG, K.J.; CARLBERG, C. Vitamin D and cancer: effects of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and its analogs on growth control and tumorigenesis. **Frontier Biosciences**, v. 6, p. 820-48, 2001.

HART SAILORS, M.L.; FOLSOM, A.R.; BALLANTYNE, C.M.; HOELSCHER, D.M.; JACKSON, A.S.; LINDA KAO, W.H.; PANKOW, J.S.; BRAY, M.S. Genetic variation and decreased risk for obesity in the atherosclerosis risk in communities study. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, v. 9, n. 4, p. 548-57, 2007.

HASSERJIAN, R.P. Myelodysplastic syndrome updated. **Pathobiology**, v. 24, p. 1-7, 2018.

HE, J.; XI, B.; RUITER, R.; SHI, T.Y.; ZHU, M.L.; WANG, M.Y.; LI, Q.X.; ZHOU, X.Y.; QIU, L.X.; WEI, Q.Y. Association of LEP G2548A and LEPR Q223R polymorphisms with cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis. **Plos One**, v. 8, n. 10, p. 1-12, 2013.

HENNEMAN, P.; AULCHENKO, Y.; FRANTS, R. Genetic architecture of plasma adiponectin overlaps with the genetics of metabolic syndrome-related traits. **Diabetes Care**, v. 33, n. 4, p. 908-13, 2010.

HEETUN, A.; CUTRESS, R.I.; COPSON, E.R. Early breast cancer: why does obesity affect prognosis? **The Proceedings of the Nutrition Society**, v. 77, n. 4, p. 369-81, 2018.

HEUBERGER, R.A.; CAUDELL, K. Polypharmacy and nutritional status in older adults: a cross-sectional study. **Drugs & Aging**, v. 28, n. 4, p. 315-23, 2011.

HIDAYAT, K.; LI, H.J.; SHI, B.M. Anthropometric factors and non-Hodgkin's lymphoma risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 129, p. 113-23, 2018.

HINUY, H.M.; HIRATA, M.H.; FORTI, N.; DIAMENT, J.; SAMPAIO, M.F.; ARMAGANIJAN, D.; SALAZAR, L.A.; HIRATA, R.D. Leptin G-2548A promoter polymorphism is associated with increased plasma leptin and BMI in Brazilian women. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 4, p. 611-6, 2008.

HOFFSTEDT, J.; ERIKSSON, P.; MOTTAGUI-TABAR, S.; ARNER, P. A polymorphism in the leptin promoter region (-2548 G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. **Hormone and Metabolic Research**, v. 34, n. 7, p. 355-9, 2002.

HOSNEY, M.; SABET, S.; EL-SHINAWI, M.; GAAFAR, K.M.; MOHAMED, M.M. Leptin is overexpressed in the tumor microenvironment of obese patients with

estrogen receptor positive breast cancer. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 13, n. 5, p. 2235-46, 2017.

HU, S.; GAN, C.; WEN, R.; XIAO, Q.; GOU, H.; LIU, H.; ZHANG, Y.; LI, L.; WANG, J. Role of leptin in the regulation of sterol/steroid biosynthesis in goose granulosa cells. **Theriogenology**, v. 82, n. 5, p. 677-85, 2014.

IDF. IDF | The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome [Internet]. IDF. 2010. [citado 2014 set 20]. Disponível de: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR DA SILVA (INCA); Coordenação geral de gestão assistencial do hospital do câncer i, serviço de nutrição e dietética. consenso nacional de nutrição oncológica. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

IRONS, R.D.; KERZIC, P.J. Cytogenetics in benzene-associated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: new insights into a disease continuum. **Annals of New York Academy Science**, v. 1310, p. 84-88, 2014.

ISLAM, M.A.; AMIN, M.N.; SIDDIQUI, S.A.; HOSSAIN, M.P.; SULTANA, F.; KABIR, M.R. Trans fatty acids and lipid profile: a serious risk factor to cardiovascular disease, cancer and diabetes. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v. 13, n. 2, p. 1643-47, 2019.

ISSA, J.P. The myelodysplastic syndrome as a prototypical epigenetic disease. **Blood**, v. 121, n. 19, p. 3811-7, 2013.

IZQUIERDO, A.G.; CRUJEIRAS, A.B.; CASANUEVA, F.F.; CARREIRA, M.C. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? **Nutrients**, v. 11, n. 11, e2704, 2019.

JABŁOŃSKA, E.; RESZKA, E. Selenium and epigenetics in cancer: focus on DNA methylation. **Advances in Cancer Research**, v. 136, p. 193-234, 2017.

JAFFE, E. S.; SWERDLOW, S. H.; CAMPO, E.; HARRIS, N. L.; PILERI, S. A.; STEIN, H.; THIELE, J.; VARDIMAN, J. W. **WHO classification of tumours: tumours of haematopoietic and lymphoid tissues**. Lyon, France, 2001.

JIANG, Y.; WILK, J.B.; BORECKI, I.; WILLIAMSON, S.; DESTEFANO, A.L.; XU, G.; LIU, J.; ELLISON, R.C.; PROVINCE, M.; MYERS, R.H. Common variants in the 5' region of the leptin gene are associated with body mass index in men from the national heart, lung, and blood institute family heart study. **American Journal of Human Genetics**, v. 75, n. 2, p. 220-30, 2004.

JOHNSON, J.S.; EVANS-MOLINA, C. Translational implications of the  $\beta$ -cell epigenome in diabetes mellitus. **Translational Research**, v. 165, n. 1, p. 91-101, 2015.

JULIBERT, A.; BIBILONI, M.D.M.; MATEOS, D.; ANGULLO, E.; TUR, J.A. Dietary fat intake and metabolic syndrome in older adults. **Nutrients**, v. 11, n. 8, 2019.

KADIO, B.; YAYA, S.; BASAK, A.; DJÈ, K.; GOMES, J.; MESENCE, C. Calcium role in human carcinogenesis: a comprehensive analysis and critical review of literature. **Cancer Metastasis Reviews**, v. 35, n. 3, p. 391-411, 2016.

KATAN, M.; MSACKS, F. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. **The American Journal of Medicine**, v. 113, n. 9, p. 13-24, 2002.

KHADGE, S.; SHARP, J.G.; MCGUIRE, T.R.; THIELE, G.M.; TALMADGE, J.E. Lipid inflammatory mediators in cancer progression and therapy. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1036, p. 145-56, 2017.

KELAIDITI, E.; GUYONNET, S.; CESARI, M. Is nutrition important to postpone frailty? **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 18, n. 1, p. 37-42, 2015.

KOLL, T.T.; ROSKO, A.E. Frailty in hematologic malignancy. **Current Hematologic Malignancy Reports**, v. 13, n. 3, p. 143-54, 2018.

KONOPLEVA, M.; MIKHAIL, A.; ESTROV, Z.; ZHAO, S.; HARRIS, D.; SANCHEZ-WILLIAMS, G.; KORNBLAU, S. M.; DONG, J.; KLICHE, K.O.; JIANG, S.; SNODGRASS, H.R.; ESTEY, E.H.; ANDREEFF, M. Expression and function of leptin receptor isoforms in myeloid leucemia and myelodysplastic syndromes: proliferative and anti-apoptotic activities. **Blood**, v. 93, n. 5, p. 1668-76, 1999.

KRAAKMAN, M.J.; KAMMOUN, H.L.; DRAGOLJEVIC, D.; AL-SHAREA, A.; LEE, M.K.S.; FLYNN, M.C.; STOLZ, C.J.; GUIRGUIS, A.A.; LANCASTER, G.I.; CHIN-DUSTING, J.; CURTIS, D.J.; MURPHY, A.J. Leptin-deficient obesity prolongs survival in a murine model of myelodysplastic syndrome. **Haematologica**, v. 103, n. 4, p. 597-606, 2018.

KROK-SCHOEN, J.L.; ARCHDEACON PRICE, A.; LUO, M.; KELLY, O.J.; TAYLOR, C.A. Low dietary protein intakes and associated dietary patterns and functional limitations in an aging population: A NHANES analysis. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 23, n. 4, p. 338-47, 2019.

KYRGIU, M.; KALLIALA, I.; MARKOZANNES, G.; GUNTER, M.J.; PARASKEVAIDIS, E.; GABRA, H.; MARTIN-HIRSCH, P.; TSILIDIS, K.K.

Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. **British Medical Journal**, v. 356, p. 477, 2017.

LI, C.; LIU, P.; LIU, L.; ZHANG, X.; YANG, P.; SHENG, H.; BU, L.; LI, H.; QU, S. Metabolic syndrome in hematologic malignancies survivors: a meta-analysis. **Medical Oncology**, v. 32, n. 1, p. 422, 2015.

LI, W.; SCHNATTER, A.R. Benzene risk assessment: does new evidence on myelodysplastic syndrome justify a new approach? **Critical Reviews in Toxicology**, v. 48, n. 6, p. 417-432, 2018.

LI, Z.; ZHANG, H. Reprogramming of glucose, fatty acid and amino acid metabolism for cancer progression. **Cellular and Molecular Life Science**, v. 73, n. 2, p. 377-92, 2016.

LICINIO, J.; CAGLAYAN, S.; OZATA, M.; YILDIZ, B.O.; DE MIRANDA, P.B.; O'KIRWAN, F.; WHITBY, R.; LIANG, L.; COHEN, P.; BHASIN, S.; KRAUSS, R.M.; VELDHUIS, J.D.; WAGNER, A.J.; DEPAOLI, A.M.; MCCANN, S.M.; WONG, M.L. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v. 101, n. 13, p. 4531-6, 2004.

LIN, H.Y.; SHI, H.; LI, C.Y.; CHEN, Q.C.; HUANG, T.B.; LIU, P.C.; LOU, L.M. LEP and LEPR polymorphisms in non-Hodgkin lymphoma risk: a systematic review and pooled analysis. **Journal of Balkan Union of Oncology**, v. 20, n. 1, p. 261-8, 2015.

LIU, P.; HOLMAN, C.D.; JIN, J.; ZHANG, M. Diet and risk of adult leukemia: a multicenter case-control study in China. **Cancer Causes & Control**, v. 26, n. 8, p. 1141-51, 2015.

LIPSCHITZ, D.A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, v. 1, p. 55-67, 1994.

LIU, M.A.; DUMONTIER, C.; MURILLO, A.; HSHIEH, T.T.; BEAN, J.F.; SOIFFER, R.J.; STONE, R.M.; ABEL, G.A.; DRIVER, J.A. Gait speed, grip strength, and clinical outcomes in older patients with hematologic malignancies. **Blood**, v. 134, n. 4, p. 374-82, 2019.

LIU, Y.; WU, H.; ZHU, Y.; GAO, Y. Genetic association between leptin-2548G/A polymorphism and risk of cancer: a meta analysis. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 1, p. 448-55, 2015.

LONSDALE, D. Thiamin. **Advances in Food and Nutrition Research**, v. 83, p. 1-56, 2018.

LÓPEZ-JARAMILLO, P.; GÓMEZ-ARBELÁEZ, D.; LÓPEZ-LÓPEZ, J.; LÓPEZ-LÓPEZ, C.; MARTÍNEZ-ORTEGA, J.; GÓMEZ-RODRÍGUEZ, A.; TRIANA-CUBILLOS, S. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 18, n. 1, p. 37-45, 2014.

LORAND-METZE, I.; NIERO-MELO, L.; BUZZINI, R.; BERNARDO, W.M. Myelodysplastic syndromes - classification systems. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 40, n. 3, p. 262-66, 2018.

LORENZO-LÓPEZ, L.; MASEDA, A.; DE LABRA, C.; REGUEIRO-FOLGUEIRA, L.; RODRÍGUEZ-VILLAMIL, J.L.; MILLÁN-CALENTI, J.C. Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. **BMC Geriatrics**, v. 17, n. 1, p. 108, 2017.

LUSKIN, M.R.; Abel, G.A. Management of older adults with myelodysplastic syndromes (MDS). **Journal of Geriatric Oncology**, v. 9, n. 4, p. 302-07, 2018.

MA, X.; LIM, U.; PARK, Y.; MAYNE, S. T.; WANG, R.; HARTGE, P.; HOLLENBECK, A.R.; SCHATZKIN, A. Obesity, lifestyle factors, and risk of myelodysplastic syndromes in a large US cohort. **American Journal of Epidemiology**, v. 169, n.12, p. 1492-99, 2009.

MA, X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. **American Journal of Medicine**, v. 125, S7:S2-5, 2012.

MAGALHÃES, S.M.M. Síndromes mielodisplásicas: diagnóstico de exclusão. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, n. 3, p. 175-77, 2006.

MAGALHÃES, S.M.M.; HEREDIA, F.F.; FERNANDES, L.C.; ALMEIDA, P.J.; SOUSA, J.C.; SOUZA, G.F.; PINHEIRO, R.F. Beyond race-related disparities - is myelodysplastic syndrome the same everywhere? **Leukemia & Lymphoma**, v. 54, n. 7, p. 1564-6, 2013.

MAGALHÃES, S.M.M.; NIERO-MELO, L.; CHAUFFAILLE, M.L.L.F.; VELLOSO, E.D.R.P.; LORAND-METZE, I.; BUZZINI, R.; BERNARDO, W.M. Guidelines on myelodysplastic syndromes: associação brasileira de hematologia, hemoterapia e terapia celular. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 40, n. 3, p. 255-61, 2018.

MAGALHAES, S.M.M.; MADEIRA, T.S.; BITTENCOURT, R.; VELLOSO, E.; CHAUFFAILLE, M.L.; AZEVEDO, A.A.; FAGUNDES, E.M.; ZANICHELLI, M.A.; BONFIM, G.; NIÉRO-MELO, L.; TAVARES, R.S.; BORTOLHEIRO, T.C. Epidemiological and clinicopathological data from the brazilian registry of



patients with myelodysplastic syndromes and comparative analysis between different geographic areas. **Blood**, v. 116, n. 21, p. 785-86, 2010.

MAHER, R.L.; HANLON, J.; HAJJAR, E.R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 13, n. 1, p. 57-65, 2014.

MAINO VIEYTES, C.A.; TAHA, H.M.; BURTON-OBANLA, A.A.; DOUGLAS, K.G.; ARTHUR, A.E. Carbohydrate nutrition and the risk of cancer. **Current Nutrition Reports**, v. 8, n. 3, p. 230-39, 2019.

MALCOVATI, L.; DELLA PORTA, M.G.; STRUPP, C.; AMBAGLIO, I.; KUENDGEN, A.; NACHTKAMP, K.; TRAVAGLINO, E.; INVERNIZZI, R.; PASCUTTO, C.; LAZZARINO, M.; GERMING, U.; CAZZOLA, M. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS). **Haematologica**, v. 96, n. 10, p. 1433-40, 2011.

MALCOVATI, L.; HELLSTRÖM-LINDBERG, E.; BOWEN, D.; ADÈS, L.; CERMAK, J.; DEL CAÑIZO, C.; DELLA PORTA, M.G.; FENAUX, P.; GATTERMANN, N.; GERMING, U.; JANSEN, J.H.; MITTELMAN, M.; MUFTI, G.; PLATZBECKER, U.; SANZ, G.F.; SELLESLAG, D.; SKOV-HOLM, M.; STAUDER, R.; SYMEONIDIS, A.; VAN DE LOOSDRECHT, A.A.; DE WITTE, T.; CAZZOLA, M. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the european leukemia. **Blood**, v. 122, n. 17, p. 2943-64, 2013.

MALTA, D.C.; GONÇALVES, R.P.F.; MACHADO, I.E.; FREITAS, M.I.F.; AZEREDO, C.; SZWARCOWALD, C.E. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, pesquisa nacional de saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, supl. 1, e180021, 2018.

MANTZOROU, M.; KOUTELIDAKIS, A.; THEOCHARIS, S.; GIAGINIS, C. Clinical value of nutritional status in cancer: what is its impact and how it affects disease progression and prognosis? **Nutrition and Cancer**, v. 69, n. 8, p. 1151-76, 2017.

MARTINS, M.C.; FALEIRO, L.L.; FONSECA, A. Relação entre a leptina, a massa corporal e a síndrome metabólica numa amostra da população adulta. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v.31, p. 711-9, 2012.

MARTÍNEZ DE VICTORIA, E. Calcium, essential for health. *Nutricion Hospitalaria*, v. 33, n. 4, p. 341, 2016.

MCGRATH, R.; VINCENT, B.M.; HACKNEY, K.J.; ROBINSON-LANE, S.G.; DOWNER, B.; CLARK, B.C. The longitudinal associations of handgrip strength

and cognitive function in aging americans. **Journal of American Medical Directors Association**, v. 19, p. 30649-8, 2019.

MEDRANO, M.; CARRILLO-CRUZ, E.; MONTERO, I.; PEREZ-SIMON, J.A. Vitamin D: effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 9, p. 2663, 2018.

MENDES, P.M.V.; BEZERRA, D.L.C.; DOS SANTOS, L.R.; DE OLIVEIRA SANTOS, R.; DE SOUSA MELO, S.R.; MORAIS, J.B.S.; SEVERO, J.S.; VIEIRA, S.C.; DO NASCIMENTO MARREIRO, D. Magnesium in breast cancer: what is its influence on the progression of this disease? **Biological Trace Element Research**, v. 184, n. 2, p. 334-39, 2018.

MENDONÇA, P.D.S.; PINHEIRO, R.F.; MAGALHÃES, S.M.M. Myelodysplastic syndrome over time: a comparative analysis of overall outcome. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 94, n. 12, p. 2593-94, 2019.

MENDONÇA, P.D.S.; PINHEIRO, R.F.; MAGALHÃES, S.M.M. The critical role of comorbidities and polypharmacy in lower risk myelodysplastic patients: is there any difference between countries? **Medical Oncology**, v. 35, n. 11, p. 143, 2018.

MILLER, P.G.; EBERT, B.L. Leukaemia: Vitamin C regulates stem cells and cancer. **Nature**, v. 549, n. 7673, p. 462-64, 2017.

MIYAZAWA-HOSHIMOTO, S.; TAKAHASHI, K.; BUJO, H.; HASHIMOTO, N.; SAITO, Y. Elevated serum vascular endothelial growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects. **Diabetologia**, v. 46, n. 11, p. 1483-88, 2003.

MOCKUS, I. Leptina: regulación y asociaciones en la obesidad. **Salud**, v. 33, n. 1, p. 84-89, 2001.

MOHAMMADZADEH, G.; GHAFFARI, M.A.; BAFANDEH, A.; HOSSEINI, S.M.; AHMADI, B. The relationship between -2548 G/A leptin gene polymorphism and risk of breast cancer and serum leptin levels in ahvazian women. **Iranian Journal of Cancer Prevention**, v. 8, n. 2, p. 100-8, 2015.

MOON, H.S.; DALAMAGA, M.; KIM, S.Y.; POLYZOS, S.A.; HAMNVIK, O.P.; MAGKOS, F.; PARUTHI, J.; MANTZOROS, C.S. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. **Endocrine Reviews**, v. 34, n. 3, p. 377-412, 2013.

MONTAGUE, C.T.; FAROOQI, I.S.; WHITEHEAD, J.P.; SOOS, M.A.; RAU, H.; WAREHAM, N.J.; SEWTER, C.P.; DIGHY, J.E.; MOHAMMED, S.N.; HUSTY,

J.A.; CHEETHAM, C.H.; EARLEY, A.R.; BARNETT, A.H.; PRINS, J.B.; O'RAHILLY, S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. **Nature**, v. 387, n. 6636, p. 903-8, 1997.

MONTESANTO, A.; D'AQUILA, P.; ROSSANO, V.; PASSARINO, G.; BELLIZZI, D. Mini nutritional assessment scores indicate higher risk for prospective mortality and contrasting correlation with age-related epigenetic biomarkers. **Frontiers in Endocrinology**, v. 1, n. 10, p. 672, 2019.

MOREIRA, G.C.; CIPULLO, J.P.; CIORLIA, L.A.S.; CESARINO, C.B.; VILELA-MARTIN, J.F. Prevalence of metabolic syndrome: association with risk factors and cardiovascular complications in an urban population. **Plos One**, v. 9, n. 9, e105056, 2014.

MORLEY, J.E.; VELLAS, B.; VAN KAN, G.A.; ANKER, S.D.; BAUER, J.M.; BERNABEI, R.; CESARI, M.; CHUMLEA, W.C.; DOEHNER, W.; EVANS, J.; FRIED, L.P.; GURALNIK, J.M.; KATZ, P.R.; MALMSTROM, T.K.; MCCARTER, R.J.; GUTIERREZ ROBLEDO, L.M.; ROCKWOOD, K.; VON HAEHLING, S.; VANDEWOUDE, M.F.; WALSTON, J. Frailty consensus: a call to action. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 14, n. 6, p. 392-7, 2013.

MORRIS, E.V.; EDWARDS, C.M. Adipokines, adiposity, and bone marrow adipocytes: dangerous accomplices in multiple myeloma. **Journal of Cellular Physiology**, v. 233, n. 12, p. 9159-66, 2018.

MOUZAKI, A.; PANAGOULIAS, I.; DERVILLI, Z.; ZOLOTA, V.; SPADIDEA, P.; RODI, M.; PANITSAS, F.P.; LAGADINO, E.; DE LASTIC, A.L.; GEORGAKOPOULOS, T. Expression patterns of leptin receptor (OB-R) isoforms and direct in vitro effects of recombinant leptin on OB-R, leptin expression and cytokine secretion by human hematopoietic malignant cells. **Cytokine**, v. 48, n. 3, p. 203-11, 2009.

MÜLLER, M.; CANFORA, E.E.; BLAAK, E.E. Gastrointestinal transit time, glucose homeostasis and metabolic health: modulation by dietary fibers. **Nutrients**, v. 10, n. 3, e275, 2018.

MUSSOI, T. D. Avaliação antropométrica. **Avaliação Nutricional na Prática Clínica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2014. p. 313.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - NCBI. NCBI databases: LEP [Internet]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3952>. Visualizado em: 27/01/2019.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult

treatment panel III). **Journal of American Medical Association**, v. 285, p. 2486-97, 2001.

NCD RISK FACTOR COLLABORATION. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. **Lancet**, v. 387, p. 1377-96, 2016.

NILSSON, E.; JANSSON, P.A.; PERFILYEV, A.; VOLKOV, P.; PEDERSEN, M.; SVENSSON, M.K.; POULSEN, P.; RIBEL-MADSEN, R.; PEDERSEN, N.L.; ALMGREN, P.; FADISTA, J.; RÖNN, T.; KLARLUND PEDERSEN, B.; SCHEELE, C.; VAAG, A.; LING, C. Altered DNA methylation and differential expression of genes influencing metabolism and inflammation in adipose tissue from subjects with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 63, n. 9, p. 2962-76, 2014.

OKPECHI, I.G; RAYNER, B.L.; VAN DER MERWE, L.; MAYOSI, B.M.; ADEYEMO, A.; TIFFIN, N.; RAMESAR, R. Genetic variation at selected SNPs in the leptin gene and association of alleles with markers of kidney disease in a Xhosa population of South Africa. **Plos One**, v. 5, n. 2, p. 1-10, 2010.

OPENSNP databases: SNP rs7799039 [Internet]. openSNP. Disponível em: <https://www.opensnp.org/snps/rs7799039>. Acesso em: 27 jan 2019a.

OPENSNP databases: SNP rs2167270 [Internet]. Disponível em: <https://opensnp.org/snps/rs2167270>. Acesso em: 02 fev 2019b.

ORLOV, A.P.; ORLOVA, M.A.; TROFIMOVA, T.P.; KALMYKOV, S.N.; KUZNETSOV, D.A. The role of zinc and its compounds in leukemia. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 23, n. 3, p. 347-62, 2018.

OTTEN, J. J.; HELLWIG, J. P.; MEYERS, L. D. (Eds). Dietary reference intakes: The essential guide to nutrient requirements. Washington: National Academies Press, 2005. 506p.

PAGOTTO, V.; SANTOS, K.S.; MALAQUIAS, S.G.; BACHION, M.M.; SILVEIRA, E.A. Circunferência da panturrilha: validação clínica para avaliação de massa muscular em idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, n. 2, p.322-28, 2018.

PALMER, W.C.; VISHNU, P.; SANCHEZ, W.; AQEL, B.; RIEGERT-JOHNSON, D.; SEAMAN, L.A.K.; BOWMAN, A.W.; RIVERA, C.E. Diagnosis and management of genetic iron overload disorders. **Journal of General International Medicine**, v. 33, n. 12, p. 2230-36, 2018.

PAN, H.; DENG, L.L.; CUI, J.Q.; SHI, L.; YANG, Y.C.; LUO, J.H.; QIN, D.; WANG, L. Association between serum leptin levels and breast cancer risk: an

updated systematic review and meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 97, n. 27, e11345, 2018.

PÁRAMO FERNÁNDEZ, J.A. Atherosclerosis and clonal hematopoiesis: a new risk factor. **Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis**, v. 30, n. 3, p. 133-36, 2018.

PAWLIK, A.; TELER, J.; MACIEJEWSKA, A.; SAWCZUK, M.; SAFRANOW, K.; DZIEDZIEJKO, V. Adiponectin and leptin gene polymorphisms in women with gestational diabetes mellitus. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 34, n. 4, p. 511-16, 2017.

PAYDAS, S. Young age MDS: differences between Western and Eastern countries. **Leukemia Research**, v. 30, n.3, p. 362, 2006.

PEDERSEN-BJERGAARD, J.; ANDERSEN, M.K.; ANDERSEN, M.T.; CHRISTIANSEN, D.H. Genetics of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 22, n. 2, p. 240-248, 2008.

PEELMAN, F.; ZABEAU, L.; MOHARANA, K.; SAVVIDES, S.N.; TAVERNIER, J. 20 years of leptin: insights into signaling assemblies of the leptin receptor. **The Journal of Endocrinology**, v. 223, n. 1, p. 9-23, 2014.

PINHEIRO, A. B. V, LACERDA, E. M. A.; BENZECRY, E. H.; GOMES, M. C. S.; COSTA, V. M. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. São Paulo: Atheneu, 2005.

PRASAD, A.S.; BAO, B. Molecular mechanisms of zinc as a pro-antioxidant mediator: clinical therapeutic implications. **Antioxidants**, v. 8, n. 6, p. 164, 2019.

QIAN, F.; KORAT, A.A.; MALIK, V.; HU, F.B. Metabolic effects of monounsaturated fatty acid-enriched diets compared with carbohydrate or polyunsaturated fatty acid-enriched diets in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Diabetes Care**, v. 39, n. 8, p. 1448-57, 2016.

REAL, G.G.; FRÜHAUF, I.R.; SEDREZ, J.H.K.; DALL'AQUA, E.J.F.; GONZALEZ, M.C. Calf circumference: a marker of muscle mass as a predictor of hospital readmission. **JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 42, n. 8, p. 1272-79, 2018.

RODRÍGUEZ, A.; CRUZ ORTIZ, M.; RÍOS LUGO, M.J.; PEREZ RODRÍGUEZ, M.C.; HERNÁNDEZ MORALES, P.; ALGARA SUÁREZ, P. Relación entre composición corporal y concentración de leptina sérica en mujeres estudiantes de nivel superior / relationship between body composition and blood leptin

concentration in female college students. **Archivos Latinoamericanos de Nutricion**, v. 68, n. 1, p. 17-28, 2018.

RAY, A.; CLEARY, M.P. The potential role of leptin in tumor invasion and metastasis. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 38, p. 80-97, 2017.

ROCKWOOD, K.; SONG X, MACKNIGHT C, BERGMAN H, HOGAN DB, MCDOWELL I, MITNITSKI A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. **Canadian Medical Association Journal**, v. 173, n. 5, p. 489-95, 2005.

RODRIGUES, M.K.; MARQUES, A.; LOBO, D.M.L.; UMEDA, I.I.K.; OLIVEIRA, M.F. Pré-fragilidade aumenta o risco de eventos adversos em idosos submetidos à cirurgia cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 4, p. 299-306, 2017.

SABRY, M. O. D.; SAMPAIO, H. A. C.; BEZERRA, I. N. Medidas caseiras padronizadas. In: SOARES, N. T.; MAIA, F. M. M. Avaliação do consumo alimentar: recursos teóricos e aplicação das DRIs. Rio de Janeiro; Medbook, 2013. p. 57-100.

SAKATOKU, K.; TAKEOKA, Y.; MIURA, A.; ARAKI, T.; FUJITANI, Y.; YAMAMURA, R.; NAKAMAE, H.; OHTA, K.; HINO, M. Combination of frailty status and comorbidity score improves the stratification of survival in patients with myelodysplastic syndrome owing to good predictive capability for infection-related mortality. **Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia**, v. 19, n. 12, p. 799-805, 2019.

SANTINI, V. Society of Hematologic Oncology (SOHO) state of the art updates and next questions: myelodysplastic syndromes. **Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia**, v. 18, n. 8, p. 495-50, 2018.

SCHELLER, E.L.; DOUCETTE, C.R.; LEARMAN, B.S.; CAWTHORN, W.P.; KHANDAKER, S.; SCHELL, B.; MACDOUGALD, O.A. Region-specific variation in the properties of skeletal adipocytes reveals regulated and constitutive marrow adipose tissues. **Nature Communications**, v. 6, n. 7808, p. 1-13, 2015.

SCHELLER, E.L.; KHOURY, B.; MOLLER, K.L.; WEE, N.K.; KHANDAKER, S.; KOZLOFF, K.M.; SINGER, K. Changes in skeletal integrity and marrow adiposity during high-fat diet and after weight loss. **Frontiers in Endocrinology**, v. 7, n. 102, p. 1-13, 2016.

SCHLESINGER, S.; CHAN, D.S.M.; VINGELIENE, S.; VIEIRA, A.R.; ABAR, L.; POLEMITI, E.; STEVENS, C.A.T.; GREENWOOD, D.C.; AUNE, D.; NORAT, T. Carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and breast cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. **Nutrition Review**, v. 75, n. 6, p. 420-41, 2017.

SEILER, A.; CHEN, M.A.; BROWN, R.L.; FAGUNDES, C.P. Obesity, dietary factors, nutrition, and breast cancer risk. **Current Breast Cancer Reports**, v. 10, n. 1, p. 14-27, 2018.

SERINI, S.; CASSANO, R.; TROMBINO, S.; CALVIELLO, G. Nanomedicine-based formulations containing  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids: potential application in cardiovascular and neoplastic diseases. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, p. 2809-28, 2019.

SEVINDIK, O.G.; GUC, Z.; KAHRAMAN, S.; MEDENI SOLMAZ, S.; KATGI, A.; ACAR, C.; ALACACIOGLU, I.; PISKIN, O.; OZSAN, G.H.; DEMIRKAN, F.; UNLAR, B.; OZCAN, M.A. Hypoalbuminemia is a surrogate biomarker of poor prognosis in myelodysplastic syndrome even when adjusting for comorbidities. **Leukemia & Lymphoma**, v. 56, n. 9, p. 2552-5, 2015.

SHAMMO, J.M.; KOMROKJI, R.S. Clinical consequences of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes: the case for iron chelation therapy. **Expert Review of Hematology**, v. 11, n. 7, p. 577-86, 2018.

SHIKE, M. Copper in parenteral nutrition. **Gastroenterology**, v. 137, n. 5, p. 13, 2009.

SHIM, Y.S.; KANG, M.J.; OH, Y.J.; BAEK, J.W.; YANG, S.; HWANG, I.T. Association of serum ferritin with insulin resistance, abdominal obesity, and metabolic syndrome in Korean adolescent and adults: the Korean national health and nutrition examination survey, 2008 to 2011. **Medicine**, v. 96, n. 8, e6179, 2017.

SHUMILOV, E.; FLACH, J.; KOHLMANN, A.; BANZ, Y.; BONADIES, N.; FIEDLER, M.; PABST, T.; BACHER, U. Current status and trends in the diagnostics of AML and MDS. **Blood Reviews**, v. 32, n. 6, p. 508-19, 2018.

SILVA, J.; PEREIRA, P.; COUTO, N.; RAMALHO, R. Vitamina D e cancro: dos mecanismos biológicos à utilidade terapêutica. **Acta Portuguesa de Nutrição**, n.12, 2018.

SKIBOLA, C.F.; HOLLY, E.A.; FORREST, M.S.; HUBBARD, A.; BRACCI, P.M.; SKIBOLA, D.R.; HEGEDUS, C.; SMITH, M.T. Body mass index, leptin and leptin receptor polymorphisms, and non-hodgkin lymphoma. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 13, n. 5, p; 779-86, 2004.

SKINNER, M.K. Role of epigenetics in developmental biology and transgenerational inheritance. **Birth Defects Research C Embryo Today**, v. 93, n. 1, p. 51-5, 2011.

SINGH, S.K.; GRIFSON, J.J.; MAVUDURU, R.S.; AGARWAL, M.M.; MANDAL, A.K.; JHA, V. Serum leptin: a marker of prostate cancer irrespective of obesity. **Cancer Biomarkers**, v. 7, n. 1, p. 11-5, 2010.

SIRI, W.E. Body composition from fluid spaces and obesity: analysis of methods. In: BROZEK, J.; HENSCHER, A. **Techniques for measuring body composition**. National Academy of Sciences. 1961.

SIRI-ANGKUL, N.; CHATTIPAKORN, S.C.; CHATTIPAKORN, N. Diagnosis and treatment of cardiac iron overload in transfusion-dependent thalassemia patients. **Expert Review of Hematology**, v. 11, n. 6, p. 471-79, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DIABETES. Diretrizes Brasileiras sobre diabetes 2017-2018. 2017. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>> (30/10/2018).

SPOSITO, A. C.; CARAMELLI, B.; FONSECA, F. A. H.; BERTOLAMI, M. C. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose: departamento de aterosclerose da sociedade brasileira de cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, sup.1, p.2-19, 2007.

STACHOWICZ, M.; MAZUREK, U.; NOWAKOWSKA-ZAJDEL, E.; NIEDWOROK, E.; FATYGA, E.; MUC-WIERZGON, M. Leptin and its receptors in obese patients with colorectal cancer. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, v. 24, n. 3, p. 287-95, 2010.

SULSTON, R.J.; CAWTHORN, W.P. Bone marrow adipose tissue as an endocrine organ: Close to the bone? **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 28, n. 1, p. 21-38, 2016.

TAKESHITA, S.; FUMOTO, T.; NAOE, Y.; IKEDA, K. Age-related marrow adipogenesis is linked to increased expression of RANKL. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 289, n. 24, p. 16699-710, 2014.

TANG, J.E.; WANG, R.J.; ZHONG, H.; YU, B.; CHEN, Y. Vitamin A and risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 13, p. 130, 2014.

TANG, W.; KANG, M.; LIU, C.; QIU, H. Leptin rs7799039 (G2548A) polymorphism is associated with cancer risk: a meta-analysis involving 25,799 subjects. **Onco Targets and Therapy**, v. 12, p. 2879-90, 2019.

TEIXEIRA, F.J.; SANTOS, H.O.; HOWELL, S.L.; PIMENTEL, G.D. Whey protein in cancer therapy: a narrative review. **Pharmacological Research**, v. 144, p. 245-56, 2019.



TERRASI, M.; FIORIO, E.; MERCANTI, A.; KODA, M.; MONCADA, C.A.; SULKOWSKI, S.; MERALI, S.; RUSSO, A.; SURMACZ, E. Functional analysis of the -2548G/A leptin gene polymorphism in breast cancer cells. **International Journal of Cancer**, v. 125, n. 5, p. 1038-44, 2009.

THEODOSIOU, M., LAUDET, V., AND SCHUBERT, M. From carrot to clinic: an overview of the retinoic acid signaling pathway. **Cellular and Molecular Life Science**, v. 67, p.1423-45, 2010.

TSIOTRA, P.C.; PAPPA, V.; KOUKOURAVA, A.; ECONOMOPOULOS, T.; TSIGOS, C.; RAPTIS, S.A. Expression of leptin receptors in mononuclear cells from myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias. **Acta Haematologica**, v. 114, n. 2, p. 71-77, 2005.

UZUNLULU, M.; TELCI, C.O.; OGUZ, A. Association between metabolic syndrome and cancer. **Annals of Nutrition & Metabolism**, v. 68, n. 3, p. 173-9, 2016.

VARDIMAN, J.W.; THIELE, J.; ARBER, D.A.; BRUNNING, R.D.; BOROWITZ, M.J.; PORWIT, A.; HARRIS, N.L.; LE BEAU, M.M.; HELLSTRÖM-LINDBERG, E.; TEFFERI, A.; BLOOMFIELD, C.D. The 2008 revision of the world health organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. **Blood**, v. 114, n. 5, p. 937-51, 2009.

WANG, D.; GAO, L.; GONG, K.; CHAI, Q.; WANG, G. Increased serum leptin level in overweight patients with colon carcinoma: a cross-sectional and prospective study. **Molecular and Clinical Oncology**, v. 6, n. 1, p. 75-78, 2017.

WANG, P.P.; HE, X.Y.; WANG, R.; WANG, Z.; WANG, Y.G. High leptin level is an independent risk factor of endometrial cancer: a meta-analysis. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 34, n. 5, p. 1477-84, 2014.

WANG, T.N.; HUANG, M.C.; CHANG, W.T.; KO, A.M.; TSAI, E.M.; LIU, C.S.; LEE, C.H.; KO, Y.C. G-2548A polymorphism of the leptin gene is correlated with extreme obesity in Taiwanese aborigines. **Obesity**, v.14, n. 2, p. 183-7, 2006.

WALTER, M. J.; SHEN, D.; SHAO, J.; DING, L.; WHITE, B. S.; KANDOTH, C.; MILLER, C. A.; NIU, B.; MCLELLAN, M. D.; DEES, N. D.; FULTON, R.; ELLIOT, K.; HEATH, S.; GRILLOT, M.; WESTERVELT, P.; LINK, D. C.; DIPERSIO, J. F.; MARDIS, E.; LEY, T. J.; WILSON, R. K.; GRAUBERT, T. A. Clonal diversity of recurrently mutated genes in myelodysplastic syndromes. **Leukemia**, v. 27, n. 6, p. 1275-82, 2013.

WEINBERG, O.K.; HASSERJIAN, R.P. The current approach to the diagnosis of myelodysplastic syndromes. **Seminars in Hematology**, v. 56, n. 1, p. 15-21, 2019.

WEINSTEIN, D.; SIMON, M.; YEHEZKEL, E.; LARON, Z.; WERNER, H. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 25, n. 1, p.41-9, 2009.

WOLFFENBUTTEL, B.H.R.; WOUTERS, H.J.C.M.; HEINER-FOKKEMA, M.R.; VAN DER KLAUW, M.M. The many faces of cobalamin (vitamin B12) deficiency. **Mayo Clinic Proceedings Innovations Quality & Outcomes**, v. 3, n. 2, p. 200-14, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization, 1995.

WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Illinois, 2007.

WU, X.Y.; LU, L. Vitamin B6 deficiency, genome instability and cancer. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 13, n. 11, p. 5333-8, 2012.

XU, X.; ZHANG, Q.; HU, G.; ZHUANG, Q.; XING, C.; SHI, Y.; LIANG, B.; SHEN, Z.; JIANG, S.; YU, K.; FENG, J. Effect of initial body mass index on survival outcome of patients with myelodysplastic syndrome: a single-center retrospective study. **Leukemia & Lymphoma**, v. 59, n. 1, p. 129-37, 2018.

YANG, Y.; LIU, P.; GUO, F.; LIU, R.; YANG, Y.; HUANG, C.; SHU, H.; GONG, J.; CAI, M. Genetic G2548A polymorphism of leptin gene and risk of cancer: a meta-analysis of 6860 cases and 7956 controls. **Journal of Balkan Union of Oncology**, v. 19, n. 4, p. 1096-104, 2014.

YANG, J.; ZHONG, Z.; TANG, W.; CHEN, J. Leptin rs2167270 G > A (G19A) polymorphism may decrease the risk of cancer: a case-control study and meta-analysis involving 19 989 subjects. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 122, n. 7, p. 1611-17, 2019.

YE, J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. **International Journal of Obesity**, v. 33, n. 1, p. 54-66, 2009.

IYENGAR, N.M.; GUCALP, A.; DANNENBERG, A.J.; HUDIS, C.A. Obesity and cancer mechanisms: tumor microenvironment and inflammation. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 35, p. 4270-76, 2016.

ZABOTTO, C. B.; VIANNA, R. P. T.; GIL, M. F. Registro fotográfico para inquéritos dietéticos: utensílios e porções. Goiânia: Metha; 1996.

ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425-32, 1994.

ZHANG, N. Epigenetic modulation of DNA methylation by nutrition and its mechanisms in animals. **Animal Nutrition**, v. 1, n. 3, p.144-51, 2015.

ZHOU, J.; WANG, M.; WANG, H.; CHI, Q. Comparison of two nutrition assessment tools in surgical elderly inpatients in Northern China. **Nutrition Journal**, v. 14, p. 14-68, 2015.

**ANEXO I. Mini Avaliação Nutricional (MAN).**

<b>Mini Avaliação Nutricional (MAN)</b>	
<b>Triagem</b>	
<p><b>A</b> - Nos últimos três meses houve uma diminuição da ingestão alimentar devido à perda de apetite, problemas digestivos ou dificuldade para mastigar ou deglutir?</p> <p>0 = diminuição grave da ingestão 1 = diminuição moderada da ingestão 2 = sem diminuição da ingestão</p> <div style="text-align: right;"><input type="text"/></div>	<p><b>D</b> - Passou por algum estresse psicológico ou doença aguda nos últimos três meses?</p> <p>0 = sim 2 = não</p> <div style="text-align: right;"><input type="text"/></div>
<p><b>B</b> - Perda de peso nos últimos três meses?</p> <p>0 = superior a três kg 1 = não sabe informar 2 = entre 1 e 3 kg 3 = sem perda de peso</p> <div style="text-align: right;"><input type="text"/></div>	<p><b>E</b> - Problemas neuropsicológicos</p> <p>0 = demência ou depressão acentuada 1 = demência leve 2 = sem problemas psicológicos</p> <div style="text-align: right;"><input type="text"/></div>
<p><b>C</b> - Mobilidade?</p> <p>0 = restrito ao leito ou à cadeira de rodas 1 = deambula, mas, não é capaz de sair de casa 2 = normal</p> <div style="text-align: right;"><input type="text"/></div>	<p><b>F</b> - Índice de massa corpórea (IMC)</p> <p>0 = <math>IMC &lt; 19</math> 1 = <math>19 \leq IMC &lt; 21</math> 2 = <math>21 \leq IMC &lt; 23</math> 3 = <math>IMC \geq 23</math></p> <div style="text-align: right;"><input type="text"/></div>
<p><b>Escore de triagem:</b> (subtotal, máximo de 14 pontos)</p> <p><b>12 pontos ou mais:</b> NORMAL; desnecessário continuar avaliação. Reavaliar em uma semana.</p> <p><b>11 pontos ou menos:</b> POSSIBILIDADE DE DESNUTRIÇÃO, continuar a avaliação nutricional.</p>	
<div style="border: 1px solid black; width: 60px; height: 25px; margin-left: auto;"></div>	

Avaliação Global	
<p><b>G</b> - O paciente vive em sua própria casa (não em casa geriátrica ou hospital)?</p> <p>0 = não 1 = sim</p> <input type="text"/>	<p><b>M</b> - Quantos copos de líquidos (água, suco, café, chá, leite) o paciente consome por dia?</p> <p>0 = menos de três copos 0,5 = três a cinco copos 1 = mais de cinco copos</p> <input type="text"/>
<p><b>H</b> - Utiliza mais de três medicamentos diferentes por dia?</p> <p>0 = sim 1 = não</p> <input type="text"/>	<p><b>N</b> - Modo de se alimentar</p> <p>0 = não é capaz de se alimentar sozinho 1 = alimenta-se sozinho, porém com dificuldade 2 = alimenta-se sozinho sem dificuldade</p> <input type="text"/>
<p><b>I</b> - Lesões de pele ou escaras?</p> <p>0 = sim 1 = não</p> <input type="text"/>	<p><b>O</b> - O paciente acredita ter algum problema nutricional?</p> <p>0 = acredita estar desnutrido 1 = não sabe dizer 2 = acredita não ter problema nutricional</p> <input type="text"/>
<p><b>J</b> - Quantas refeições faz por dia?</p> <p>0 = uma refeição 1 = duas refeições 2 = três refeições</p> <input type="text"/>	<p><b>P</b> - Em comparação a outras pessoas da mesma idade, como o paciente considera a sua própria saúde?</p> <p>0 = não muito boa 0,5 = não sabe informar 1 = boa 2 = melhor</p> <input type="text"/>
<p><b>K</b> - O paciente consome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pelo menos uma porção diária de leite ou derivados (queijo, iogurte)? Sim ( ) Não ( )</li> <li>Duas ou mais porções semanais de legumes ou ovos? Sim ( ) Não ( )</li> <li>Carne, peixe ou aves todos os dias? Sim ( ) Não ( )</li> </ul> <p>0 = nenhuma ou uma resposta «sim» 0,5 = duas respostas «sim» 1 = três respostas «sim»</p> <input type="text"/>	<p><b>Q</b> - Circunferência do braço (CB) em cm</p> <p>0 = CB &lt; 21 0,5 = 21 ≤ CB ≤ 22 1 = CB &gt; 22</p> <input type="text"/>
<p><b>L</b> - O paciente consome duas ou mais porções diárias de frutas ou vegetais?</p> <p>0 = não 1 = sim</p> <input type="text"/>	<p><b>R</b> - Circunferência da panturrilha (CP) em cm</p> <p>0 = CP &lt; 31 1 = CP ≥ 31</p> <input type="text"/>

Soma dos Escores		Avaliação do Estado Nutricional	
Avaliação global (máximo 16 pontos)	<input type="text"/>	24 a 30 pontos: Estado Nutricional Normal	<input type="text"/>
Escore da triagem	<input type="text"/>	17 a 23,5 pontos: Risco de Desnutrição	<input type="text"/>
<b>Escore total (máximo 30 pontos)</b>	<input type="text"/>	Menos de 17 pontos: Desnutrido	<input type="text"/>

Fonte: Adaptado de Amorim Sena Pereira et al. (2014).

## ANEXO II. Clinical Frailty Scale (CFS).



**1 Very Fit** – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.



**2 Well** – People who have no active disease symptoms but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active occasionally, e.g. seasonally.



**3 Managing Well** – People whose medical problems are well controlled, but are not regularly active beyond routine walking.



**4 Vulnerable** – While not dependent on others for daily help, often symptoms limit activities. A common complaint is being "slowed up", and/or being tired during the day.



**5 Mildly Frail** – These people often have more evident slowing, and need help in high order IADLs (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.



**6 Moderately Frail** – People need help with all outside activities and with keeping house. Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.



**7 Severely Frail** – Completely dependent for personal care, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).



**8 Very Severely Frail** – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.



**9 Terminally Ill** – Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy <6 months, who are not otherwise evidently frail.

### Scoring frailty in people with dementia

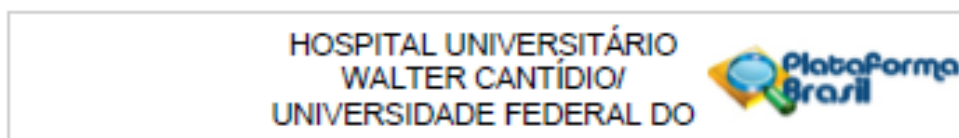
The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common **symptoms in mild dementia** include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.

In **moderate dementia**, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.

In **severe dementia**, they cannot do personal care without help.

Fonte: Rockwood et al., 2005.

### ANEXO III. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC.



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** RELAÇÃO ENTRE SÍNDROME METABÓLICA, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, ADIPOCINAS E POLIMORFISMOS DOS GENES LEP E ADIPOQ EM PORTADORES DE SÍNDROME MIELODISPLÁSTICA

**Pesquisador:** PRISCILA DA SILVA MENDONÇA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 53114016.2.0000.5045

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.513.488

##### Apresentação do Projeto:

Projeto de tese de doutorado com o título: **RELAÇÃO ENTRE SÍNDROME METABÓLICA, TNF-, IL-6, IL-10, ADIPOCINAS E POLIMORFISMOS DOS GENES LEP E ADIPOQ EM PORTADORES DE SÍNDROME MIELODISPLÁSTICA**

As síndromes mielodisplásticas (SMD) compõem um grupo heterogêneo de doenças da célula tronco-hematopoética caracterizando-se por hematopoese anormal, citopenia periférica e risco de progressão para leucemia mieloide aguda. Sabe-se que indivíduos com SMD possuem os níveis de adipocinas alterados em relação à população saudável. A leptina, uma adipocina que reflete a quantidade de gordura total, está mais elevada em portadores de SMD do que em indivíduos saudáveis. Uma outra adipocina, a adiponectina, possui papel benéfico no metabolismo corporal, função antiinflamatória e antiaterogênica, eleva a produção de interleucina 10 e redução de interleucina 6 e de fator de necrose tumoral-, está diminuída entre os portadores de SMD. Alterações na produção dessas adipocinas aumentam o risco de desenvolvimento de doenças crônicas que compõem a síndrome metabólica (SM). Nenhum estudo avaliou a prevalência de polimorfismos dos genes AdipoQ e LEP, que codificam a adiponectina e a leptina, respectivamente. Também são inexistentes dados sobre a prevalência de SM nos portadores de SMD, ressalta-se que a presença de comorbidades crônicas

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290		
Bairro: Rodolfo Teófilo		CEP: 60.435-370
UF: CE	Município: FORTALEZA	
Telefone: (85)3366-8613	Fax: (85)3281-4961	E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
WALTER CANTÍDIO/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 1.513.400

reduz a sobrevida nesses indivíduos. **Objetivo:** Avaliar a relação entre síndrome metabólica, TNF-, IL-10, IL-6, níveis séricos de leptina e de adiponectina e polimorfismos dos genes LEP e AdipoQ em portadores de síndrome mielodisplástica de baixo e alto risco. **Material e Métodos:** O estudo é do tipo transversal analítico. A amostra será de aproximadamente 100 pacientes com SMD primária de baixo e alto risco e para fins comparativos, serão utilizados indivíduos saudáveis pareados de acordo com o sexo e a idade. Serão coletados dados demográficos (sexo, idade e classificação FAB/OM8), de prognóstico (estratificação de risco) da doença, de presença de comorbidades, antropométricos (peso, altura, índice de massa corpórea, circunferência do braço, prega cutânea tricipital, circunferência da cintura e percentual de gordura corporal analisado por bioimpedância elétrica); de recordatório alimentar de 24h; dos níveis séricos de triacilglicerol, de HDL-colesterol, LDL-colesterol, colesterol total e de glicemia de jejum. A partir desses dados os pacientes poderão ser diagnosticados com SM. Serão analisados os níveis de TNF-, IL-6, IL-10, de adiponectina e de leptina, através de teste de Elisa e o perfil hematológico por análise automática. Serão analisados os polimorfismos dos genes LEP (rs1799039) e AdipoQ (rs17366568 e rs182052).

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

**Geral:** Avaliar a relação entre síndrome metabólica, TNF-, IL-10, IL-6, níveis séricos de leptina e de adiponectina e polimorfismos dos genes LEP e AdipoQ em portadores de síndrome mielodisplástica de baixo e alto risco acompanhados no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC-UFC).

**Objetivo Secundário:**

**Específicos**

- \*Investigar características demográficas dos portadores de SMD; \*Avaliar características de prognóstico dos portadores de SMD;
- \*Mensurar os níveis séricos de adiponectina e de leptina nos indivíduos estudados; \*Mensurar os níveis séricos de TNF- nos indivíduos estudados;
- \*Mensurar os níveis séricos de IL-6 e IL-10 nos indivíduos estudados;
- \*Estimar o consumo alimentar de lipídeos dos indivíduos estudados;
- \*Avaliar o estado nutricional em relação a adiposidade corporal dos indivíduos estudados;
- \*Determinar o risco para síndrome metabólica dos portadores de SMD;
- \*Correlacionar o estado nutricional e risco para síndrome metabólica com os níveis séricos de

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1280  
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3366-6813 Fax: (85)3281-4861 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
WALTER CANTÍDIO/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 1.513.488

TNF-, IL-6 e IL-10;

\*Correlacionar o estado nutricional, o risco para síndrome metabólica, o perfil hematológico e os níveis de adiponectina com os polimorfismos dos genes AdipoQ em portadores de SMD;

\*Correlacionar o estado nutricional, o risco para síndrome metabólica, o perfil hematológico e os níveis de leptina com os polimorfismos dos genes LEP e AdipoQ em portadores de SMD.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: advindos do desconforto da coleta sérica, assim como possível desconforto decorrente da avaliação antropométrica

Benefícios: benefícios diretos advindos da orientação nutricional e futuros a partir dos resultados da pesquisa

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa factível

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A pesquisadora reapresentou os documentos obrigatórios e realizou mudanças no TCLE (adequou a linguagem no que se refere aos procedimentos a serem realizados). Readequou o orçamento fazendo referência à utilização de recursos próprios caso não obtenha financiamento do CNPq

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto adequado do ponto de vista ético

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A pesquisadora deverá apresentar relatórios parciais (semestrais) e final (após o término do estudo).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	FB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_652548.pdf	10/04/2016 21:10:19		Aceito

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290  
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3366-6813 Fax: (85)3281-4861 E-mail: cep@uwc@ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
WALTER CANTÍDIO/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 1.513.488

Orçamento	orcamentodoiscorrigido.pdf	10/04/2016 21:09:53	PRISCILA DA SILVA MENDONÇA	Aceito
Orçamento	orcamentoumcorrigido.pdf	10/04/2016 21:09:15	PRISCILA DA SILVA MENDONÇA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclecorrigido.docx	10/04/2016 21:06:34	PRISCILA DA SILVA MENDONÇA	Aceito
Outros	LATTES.doc	10/02/2016 18:50:08	PRISCILA DA SILVA MENDONÇA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCOMITESMDDOUTORADO.doc	10/02/2016 18:47:59	PRISCILA DA SILVA MENDONÇA	Aceito
Outros	carta.pdf	10/02/2016 18:08:15	PRISCILA DA SILVA MENDONÇA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	compromisso.pdf	10/02/2016 18:02:49	PRISCILA DA SILVA MENDONÇA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	concordancia.pdf	10/02/2016 18:01:55	PRISCILA DA SILVA MENDONÇA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaomedico.pdf	10/02/2016 18:00:49	PRISCILA DA SILVA MENDONÇA	Aceito
Outros	felsame.pdf	10/02/2016 17:59:36	PRISCILA DA SILVA MENDONÇA	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	10/02/2016 17:54:22	PRISCILA DA SILVA MENDONÇA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 25 de Abril de 2016

Assinado por:

**Maria de Fátima de Souza**  
(Coordenador)

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290  
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3365-8813 Fax: (85)3281-4981 E-mail: cephuarc@huarc.ufc.br