

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE

Sandro Nobre Chaves

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE FORÇA, QUALIDADE MUSCULAR E ÍNDICE
DE FADIGA EM SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE PRÓSTATA
SUBMETIDOS À TERAPIA DE PRIVAÇÃO ANDROGÊNICA**

Brasília
2018

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE

Sandro Nobre Chaves

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE FORÇA, QUALIDADE MUSCULAR E ÍNDICE
DE FADIGA EM SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE PRÓSTATA
SUBMETIDOS À TERAPIA DE PRIVAÇÃO ANDROGÊNICA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília como requisito para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde.

ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO JACÓ DE OLIVEIRA

Brasília
2018

A minha querida mãe, Eni da Silva Nobre Rubens (*in memoriam*), com todo o meu amor e gratidão. Apesar de não estar presente fisicamente, sempre fez e sempre fará parte da minha história. Minha maior referência de vida, exemplo de força, amor e bondade. Espero que esteja olhando aqui para baixo com orgulho do caminho que segui e tudo que consegui realizar.

Dedico este trabalho...

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me guiar em minhas escolhas, e nunca ter deixado me faltar força para ir à direção dos meus objetivos.

Agradeço a dois grandes mestres e amigos que tive durante a graduação, professor Marcelo Bóia e principalmente ao professor Márcio Rabelo. Tenho certeza que não teria trilhado este caminho se não fosse a inspiração em vocês. Muito obrigado pelos ensinamentos, pelas excelentes aulas e por sempre me motivarem a ser melhor.

Agradeço de forma geral a todos os meus familiares e amigos por todo o apoio prestado e todo o companheirismo. De forma individual as minhas tias, Lidia e Malu, a minha irmã Gabriela e ao meu amigo Renato. Vocês sempre estiveram presentes nas horas que mais precisei e, apesar das dificuldades, nunca deixaram de ser compreensivos. A contribuição de vocês foi essencial para a conclusão desta etapa.

Agradeço ao professor Martim Bottaro, por permitir a realização da pesquisa no laboratório de força e por sempre me receber tão bem. Um dos professores que mais admiro e me espelho atualmente.

Agradeço ao meu amigo Filipe Dinato, por todo empenho, ajuda, e dedicação para a realização deste trabalho. Você com certeza foi uma das pessoas que mais contribuíram para que isto acontecesse. Tenho enorme gratidão por tudo que fez por mim e espero que um dia consiga retribuir da mesma forma. Apesar de tão novo, é um grande pesquisador, exemplo de dedicação e uma das minhas maiores referências.

Agradeço imensamente ao meu orientador Ricardo Jacó pela oportunidade dada e a possibilidade de realizar este sonho. Seus ensinamentos além de fundamentais para a realização deste trabalho, também me transformaram enquanto profissional e ser humano. Sinto-me satisfeito em ver a pessoa que era ao entrar neste processo e a pessoa que sou ao sair. Fico feliz em ver que desenvolvemos uma grande amizade durante este ciclo. Espero que nossa parceria permaneça por muito tempo e que realizemos grandes feitos juntos.

RESUMO

O Câncer de Próstata (CP) é a neoplasia maligna mais diagnosticada nos homens em todo o mundo. A terapia de privação androgênica (ADT) é o tratamento mais utilizado em estágios progressivos da doença, entretanto, pode acompanhar uma série de mudanças na composição corporal e no desempenho muscular.

Objetivo: O objetivo do presente estudo foi comparar o desempenho muscular isocinético, qualidade muscular e fadiga percebida em sobreviventes de CP submetidos à ADT, sobreviventes não submetidos e idosos sem CP pareados por idade. **Metodologia:** Foram selecionados 36 voluntários divididos em três grupos: 10 homens com CP submetidos à ADT com idade ($74,40 \pm 5,76$), massa corporal ($77,44 \pm 14,75$) e estatura ($1,63 \pm 0,07$) foram alocados no grupo ADT, 8 homens com CP sem a terapia, com idade ($69,75 \pm 5,92$), massa corporal ($82,25 \pm 9,20$) e estatura ($1,70 \pm 0,07$) foram alocados no grupo não ADT (N-ADT) e 18 homens sem CP com idade ($72,17 \pm 6,54$), massa corporal ($77,94 \pm 9,47$) e estatura ($1,69 \pm 0,07$) foram alocados no grupo controle (CON) pareados por idade. O desempenho isocinético foi obtido através de quatro séries de extensão de joelho pelo de pico de torque e a capacidade de trabalho. A qualidade muscular foi obtida pelo torque específico, resultado da razão entre a medida dos extensores do joelho pelo pico de torque. A fadiga percebida foi obtida através do questionário MFI-20. **Resultados:** O pico de torque foi significativamente menor no grupo ADT comparado ao grupo CON ($p = 0,005$). A capacidade de trabalho ($p < 0,001$) e a espessura dos extensores do joelho ($p = 0,021$) foram significativamente menores no grupo ADT para o grupo CON. Além disso, o grupo ADT apresentou tanto a fadiga percebida física ($p = 0,006$). Quanto a percebida geral ($p = 0,030$) menores que o grupo CON. Devido a semelhança da força e espessura muscular dos grupos N-ADT para o grupo CON e os valores proporcionalmente menores de força e espessura muscular do grupo ADT, não foram encontradas diferença significativa no torque específico entre os grupos **Conclusão:** sobreviventes de CP submetidos a ADT demonstram menor massa muscular, força, capacidade de trabalho e percepção de fadiga que sobreviventes de CP sem a terapia.

Palavras chave: Câncer de Próstata, Terapia de Privação Androgênica, Fadiga Relacionada ao Câncer, Força Muscular.

ABSTRACT

Prostate Cancer (PC) is the most diagnosed malignant neoplasm in men around the world. Androgen deprivation therapy (ADT) is the treatment most used in progressive stages of the disease, however, it can accompany a series of changes in body composition and muscle performance. **Objective:** The objective of the present study was to compare isokinetic muscle performance, muscle quality and perceived fatigue in COP survivors submitted to TAD, non-submitted survivors and elderly without age-matched CP. **Methods:** 36 volunteers were divided into three groups: 10 men with CP submitted to TAD with age (74.40 ± 5.76), body mass (77.44 ± 14.75) and height (1.63 ± 0.07) were allocated to the ADT group, 8 men with CP without therapy, with age (69.75 ± 5.92), body mass (82.25 ± 9.20) and height (1.70 ± 0.07) were allocated to the non-ADT (N-ADT) group and 18 men without CP with age (72.17 ± 6.54), body mass (77.94 ± 9.47) and height (1.69 ± 0.07) were allocated in the control group (CON) and were stopped by age. The isokinetic performance was obtained through four sets of knee extension by the peak torque and the working capacity. The muscular quality was obtained by the specific torque, the result of the ratio between the knee extensor measurement and the peak torque. Perceived fatigue was obtained through the MFI-20 questionnaire. **Results:** Peak torque was significantly lower in the ADT group compared to the CON group ($p = 0.005$). The working capacity ($p < 0.001$) and the thickness of the knee extensors ($p = 0.021$) were significantly lower in the ADT group for the CON group. In addition, the ADT group presented both perceived physical fatigue ($p = 0.006$). Regarding general perceived ($p = 0.030$) lower than the CON group. Due to the similarity of the strength and muscle thickness of the N-ADT groups for the CON group and the proportionally smaller values of strength and muscle thickness of the ADT group, no significant difference was found in the specific torque between the groups. **Conclusion:** CP survivors submitted to ADT demonstrate lower muscle mass, strength, work ability and perceived fatigue than CP survivors without therapy.

Key Words: Prostate Cancer, Androgen Deprivation Therapy, Cancer Related Fatigue, Muscle Strength

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVO.....	16
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	17
3.1 Câncer – Conceito e Fundamentação.....	17
3.2 Câncer de Próstata	20
3.3 Efeitos Colaterais Tardios e Persistentes.....	25
4. MÉTODOS.....	29
4.1 Amostra.....	29
4.1.1 Critérios de Inclusão	29
4.1.1.1 Grupo ADT.....	29
4.1.1.2 Grupo N-ADT	30
4.1.1.3 Grupo COM.....	30
4.2 Delineamento Experimental	30
4.3 Instrumentos e Procedimentos Para a Avaliação.....	31
4.3.1 Anamnese.....	31
4.3.2 Fadiga.....	31
4.3.3 Avaliações Antropométricas e IMC	31
4.3.4 Espessura dos Extensores do Joelho.....	31
4.3.5 Força Muscular Isocinética	32
4.3.6 Qualidade Muscular	33
4.4 Análise Estatística.....	33
5. RESULTADOS	34
6. DISCUSSÃO.....	37
7. CONCLUSÃO.....	42
8. REFERÊNCIAS	43
APENDICE B.....	54

APENDICE C	56
ANEXO I.....	58
ANEXO II.....	60
ANEXO III.....	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Escala de Gleason-	23
Figura 2 – Imagem dos extensores do joelho (reto femoral+Vasto Intermédio) no aparelho de ultrassonografia	32
Figura 3 – Aparelho Dinamômetro Isocinético.....	33
Figura 4 - Espessura muscular dos extensores de joelho (A), pico de torque isocinético (B), capacidade de trabalho muscular (C), torque específico dos (D), fadiga geral avaliada no inventário multidimensional de fadiga (E), fadiga física avaliada no inventário multidimensional de fadiga (F). * Diferença significativa em relação ao controle ($p < 0,05$).....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características antropométricas dos indivíduos participantes dos três grupos, expressas em média \pm desvio padrão. 34

Tabela 2. Variáveis de qualidade muscular, função muscular e fadiga auto-relatada expostas em média \pm desvio padrão nos três grupos. 35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADT	Terapia de Privação Androgênica
AMPK	Adenosina Monofosfato Quinase
ATP	Adenosina Tri Fosfato
CON	Grupo Controle
CP	Câncer de Próstata
CT	Capacidade de Trabalho
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ERO's	Espécie Reativa de Oxigênio
ESP	Espessura Muscular
EUA	Estados Unidos da América
FRC	Fadiga Relacionada ao Câncer
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IL-4	Interleucina 4
IL-13	Interleucina 13
IMC	Índice de Massa Corporal
IMF-20	Questionário Multidimensional de Fadiga
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IFN- γ	Interferon Gama
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
N-ADT	Grupo não ADT
PIF	Fator Indutor de Proteólise
PR	Prostatectomia Radical
PSA	Antígeno Prostático Específico
PT	Pico de Torque
RT	Radioterapia

TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TE	Torque Específico
UNB	Universidade de Brasília

1. INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a uma variedade de doenças progressivas e complexas relacionadas ao crescimento celular desordenado (SINGH; HENLEY; RYERSON, 2016). Entretanto, a definição e a caracterização da patologia ocorrem especificamente em função do local afetado (BEATRIZ *et al.*, [s.d.]). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (STEWART; WILD, 2014), estima-se que aproximadamente 14,1 milhões de pessoas tenham desenvolvido algum tipo de câncer anualmente desde 2014. Somente no Brasil, estima-se que aproximadamente 596 mil casos tenham surgido no ano de 2016 (INCA, 2017). O aumento do número de pessoas que desenvolvem alguma neoplasia maligna parece estar relacionado à alteração nos hábitos da população e a potencialização dos fatores de risco, como o envelhecimento, a diabetes e a obesidade. Nesse sentido, estima-se que em 2030, aproximadamente 20 milhões de novos casos de câncer serão diagnosticados por ano (GIOVANNUCCI *et al.*, 2010; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2017).

Dentre os diversos tipos de cânceres existentes, o câncer de próstata (CP) é o mais prevalente, e com exceção do câncer de pulmão, o segundo maior causador de mortes nos homens em todo o mundo (PACKER; MAITLAND, 2016; INCA, 2017). Considerado o envelhecimento como o principal fator de risco para o seu desenvolvimento, o CP apresenta 75% de seus diagnósticos aos 66 anos, entretanto, fatores como etnia, histórico familiar, e estilo de vida também expressam risco para o surgimento da doença (HOWLADER *et al.*, 2017; SINGH; HENLEY; RYERSON, 2016).

Embora em estágios iniciais o CP seja assintomático, e em sua maioria não apresenta risco de vida a esta população, nos estágios mais avançados pode apresentar sintomas que comprometem a qualidade de vida de sobreviventes, tais como dificuldade de urinar, dores na perna e na área pélvica, dano na bexiga e dificuldade no controle da ereção (JANUÁRIO *et al.*, 2015; KGATLE *et al.*, 2016).

Como principais tratamentos utilizados para o CP em estágios iniciais ou localizados (não metastático) temos, combinados ou individualmente, a radioterapia (RT) e a remoção cirúrgica da próstata, denominada a última prostatectomia radical (PR) (LITWIN; TAN, 2017; TILKI *et al.*, 2018). Entretanto, quando o CP encontra-se em estágios mais avançados, o principal tratamento utilizado é a terapia de privação androgênica (ADT), originária do termo em inglês *Androgen Deprivation Therapy*.

Devido à notória dependência andrógena da neoplasia prostática, a ADT consiste em diminuir os níveis de testosterona a fim de retardar ou diminuir o crescimento da próstata (CANNATA; KIRSCHENBAUM; LEVINE, 2012; CHEUNG; ZAJAC; GROSSMANN, 2014; LITWIN; TAN, 2017).

Apesar de apresentar 90% de eficácia na regressão do tumor, tanto a ADT quanto a própria patologia promovem o surgimento de efeitos colaterais tardios em uma intensidade diretamente proporcional à severidade da doença e da intervenção (KGATLE *et al.*, 2016; LITWIN; TAN, 2017). Nesse sentido, sobreviventes de câncer tendem a apresentar alterações metabólicas, neuroendócrinas, fisiológicas e psicológicas que promovem o aumento da neurotoxicidade, a fadiga, a redução da força muscular e do tecido muscular esquelético (AL-MAJID; WATERS, 2008; DÍAZ *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2008; BERGER; GERBER; MAYER, 2012;; WANG; WOODRUFF, 2015). Estes efeitos colaterais tardios promovem uma redução da qualidade de vida e da independência do sobrevivente (FOCHT *et al.*, 2018).

A fadiga relacionada ao câncer (FRC) é relatada como o efeito colateral mais comum em sobreviventes de câncer, chegando a ser reportada por 48-99% dos pacientes dependendo do grau de severidade da doença ou da utilização de tratamentos que quimioterápicos ou privação de hormônios (BOWER, 2014; EBEDÉ; JANG; ESCALANTE, 2017). A FRC é caracterizada por uma sensação subjetiva de exaustão, multifatorial e não relacionada ao esforço físico (BOWER, 2014). Sua fisiopatologia sugere ser uma cascata ordenada de alterações promovidas pela patologia e pelo tratamento que compreende o aumento na secreção de citocinas pró-inflamatórias, a disfunção no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, a desregulação metabólica e endócrina, e anormalidades nas funções neuromusculares (SALIGAN *et al.*, 2015; SHA *et al.*, 2015; TZORTZIS *et al.*, 2017).

Nesse sentido, a diminuição dos níveis andrógenos em função da ADT pode contribuir para a FRC, uma vez que a privação de testosterona diminui as respostas anabólicas em função da diminuição da síntese protéica e da sinalização das vias hipertróficas, além disso, seus efeitos parecem acentuar a degradação protéica e contribuir para o prejuízo da função muscular (TAKAYAMA, 2017). Neste contexto, seus efeitos catabólicos estão associados a diminuição do tecido muscular esquelético, perda de força, diminuição da densidade mineral óssea e declínio nas capacidades funcionais, comprometendo a autonomia física e qualidade de vida destes sobreviventes (VIGANO *et al.*, 2010; TZORTZIS *et al.*, 2017).

Adicionalmente, a literatura demonstra os efeitos negativos da ADT em sobreviventes de CP a partir do terceiro mês de adesão ao tratamento, promovendo, declínio de força, funcionalidade física e aumento da percepção de fadiga quando comparados à sobreviventes sem a privação androgênica (ALIBHAI *et al.*, 2010; GONZALEZ *et al.*, 2016). As modificações produzidas pela ADT podem, a longo prazo, aumentar o risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, resistência à insulina e síndrome metabólica (GALLAGHER; LEROITH, 2015; FOCHT *et al.*, 2018).

Desta forma, o entendimento destes efeitos bem como a magnitude de seu alcance em resposta ao câncer, individualmente e combinado com o tratamento, é de suma importância para traçar estratégias que minimizem estes sintomas e promovam a manutenção das suas funções físicas. Neste sentido, apenas dois estudos foram encontrados que comparassem marcadores físicos de sobreviventes de CP submetidos à ADT com sobreviventes de CP sem a terapia (ALIBHAI *et al.*, 2010; GONZALEZ *et al.*, 2016). Entretanto, ambos os estudos não apresentaram dados quantificadores de força, qualidade muscular e fadiga percebida.

2. OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi comparar o desempenho muscular isocinético, qualidade muscular e fadiga percebida entre sobreviventes de CP submetidos à ADT, sobreviventes de CP sem a terapia e Idosos sem câncer pareados por idade.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Câncer – Conceito e Fundamentação

O nome Câncer é dado a um conjunto de mais de 100 doenças que se caracterizam pela multiplicação e crescimento desordenado de células em virtude de inúmeras alterações no DNA. Essas alterações promovem a invasão de outros tecidos do corpo, entretanto, sua subdivisão é determinada especificamente em virtude do órgão ou tecido para o qual elas se direcionaram (BEATRIZ *et al.*, [s.d.]).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, 14 milhões de casos de câncer são diagnosticados por ano, e 8 milhões de mortes são registradas em todo o mundo. Calcula-se que nas duas próximas décadas a incidência de câncer deva subir em 70% em padrões globais. Para o Brasil, estima-se que entre 2018 e 2019 vão ocorrer 640 mil novos casos dos mais diversos tipos de câncer (INCA, 2017), já nos Estados Unidos esperam-se 1.735.310 novos casos de câncer, seguidos por 609.640 mortes para o mesmo ano (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

O Câncer se desenvolve por alterações no modelo genético do DNA celular inerentes ao indivíduo, essas alterações ocorrem em virtude de predisposição genética ou em função de padrões comportamentais e exposição a fatores de risco (STEWART; WILD, 2014). Entretanto, o desenvolvimento da doença não pode ser atribuído especificamente a uma causa separada da outra, tendo em conta a intensidade e duração da exposição bem como fatores genéticos específicos a cada pessoa.

O corpo humano é composto por bilhões de células, enquanto as normais são programadas para se reproduzir, se dividir e morrer, respondendo especificamente as necessidades do corpo, as células cancerígenas descartam o processo de morte celular programada ou apoptose, possibilitando exercer sua única função que é de multiplicar-se (BEATRIZ *et al.*, [s.d.]; RYBCZYNSKA *et al.*, 2018).

Todas as células de um corpo animal são descendentes de uma única célula fertilizada, que através dos processos de mitose e meiose darão origem a todos os outros tecidos do corpo. Esse processo de divisão celular é monitorado por um rigoroso sistema programado para eliminar sequências mutantes no DNA (BEATRIZ *et al.*, [s.d.]). Um circuito de processamento de sinais de proteínas com constante interação com o meio intra e extracelular decidirá o seu destino. Este mecanismo de vigia monitora cada etapa do ciclo de progressão celular, permitindo à célula prosseguir as

etapas subsequentes apenas se os procedimentos anteriores forem realizados de forma correta (RYBCZYNSKA *et al.*, 2018).

Contudo, por motivos diversos, este sistema pode falhar em alguns casos e afetar o comportamento da célula, desempenhando importante papel no desenvolvimento do câncer (IMRAN *et al.*, 2017). As mutações decorrentes dos processos de divisão celular inadequado afetam as funções dos proto-oncogenes e dos genes supressores de tumor. Os proto-oncogenes são responsáveis pela regulação positiva e proliferação celular enquanto os genes supressores de tumor inibem a multiplicação celular, entretanto, durante o desenvolvimento da neoplasia ocorre simultaneamente a ativação dos proto-oncogenes e a inativação dos genes supressores de tumor (CICHOWSKI; JACKS, 2001; IMRAN *et al.*, 2017; UCKER; LEVINE, 2018). A mutação dos proto-oncogenes leva a um processo de divisão celular desenfreado e os genes supressores de tumor a multiplicação de células defeituosas, carregando essas características para todas as células descendentes do tecido (BROŽ; ATTARDI, 2010).

A proteína P53 é um gene supressor de tumor que controla os genomas frente a danos celulares tais como alterações cromossômicas e ativação desenfreada da oncogênese celular. Frequentemente mutações no gene P53 ou defeitos na sua sinalização cessam a regulação do ciclo celular prejudicando ações que resultem na apoptose da célula cancerígena (BROWN; ATTARDI, 2005; MAXIMOV; MAXIMOV, 2008; ACHYUTUNI *et al.*, 2017).

A apoptose é um importante regulador do ambiente celular influenciando diretamente no controle homeostático, no entanto, quando há a interrupção desse processo, as células danificadas se multiplicam ao invés de morrer dando origem a conglomerados denominados tumores neoplásicos, a esse processo nós chamamos Carcinogênese (HOWLADER *et al.*, 2017). Nesse sentido, o crescimento dos tumores parece estar relacionado a uma disfunção na balança de proliferação e apoptose celular (UCKER; LEVINE, 2018).

Assim como padrões genéticos agem para a formação de tumores, há evidências de que o estilo de vida e a exposição a fatores de risco têm relação com o câncer. Agentes carcinogênicos não afetam diretamente o DNA, mas conduzem o câncer por outros caminhos. A obesidade e a diabetes tipo II apresentam forte associação com o desenvolvimento do câncer, uma vez que aumentam a produção de citocinas inflamatórias, a mobilização de macrófagos e resistência à insulina

(GALLAGHER; LEROITH, 2015; STONE; MCPHERSON; GAIL DARLINGTON, 2018). Além disso, tabagismo, alimentação e sedentarismo contribuem para aumentar as chances de desenvolver câncer em virtude do aumento do estresse oxidativo, alterações hormonais e metabólicas (ALBINI *et al.*, 2015).

Os hormônios sexuais (androgênicos, estrogênio e progesterona) em altos níveis podem afetar o desenvolvimento e crescimento das células tumorais, em mulheres especificamente o câncer de mama, endométrio e ovário. Estas alterações acontecem em virtude de terapias hormonais ou de comorbidades como, por exemplo, a obesidade (FOLEY; GELBAND; EDITORS, 2001). Estes fatores relacionados ao aumento dos adipócitos contribuem para uma maior mobilização de aromatase, esta enzima age como mediadora na aromatização de hormônios andrógenos e estrógenos, além disso, pode estimular a angiogênese tumoral e o aumento do estresse oxidativo (GALLAGHER; LEROITH, 2015).

O estresse oxidativo é definido como um estado de perturbação ao equilíbrio homeostático entre substâncias oxidantes e antioxidantes. Neste sentido, a caracterização deste estado ocorre com o predomínio de substâncias oxidantes, como por exemplo, as espécies reativas de oxigênio (ERO's) (GEORGIEVA; IVANOVA; ZHELEV, 2017). Quando liberadas em altas quantidades, as ERO's podem ocasionar transformações oncogênicas em função do dano gerado ao DNA, alterações metabólicas e perturbação do microambiente celular, além disso, as células cancerígenas são altamente adaptadas a elevados níveis de ERO's (KUMARI *et al.*, 2018). Estes aspectos apontam o estresse oxidativo como um dos possíveis fatores de risco para o desenvolvimento do câncer, e o seu controle como potencial estratégia de prevenção (KIM *et al.*, 2017; MONTAGNA; LOPES, 2017).

As neoplasias dividem-se em benignas e malignas, mas quando falamos de carcinogênese estamos nos referindo a tumores malignos. As neoplasias malignas possuem capacidade de influenciar o microambiente externo e induzir a angiogênese a fim de suprir as volumosas demandas de oxigênio e nutrientes (ZIRLIK; DUYSER, 2018). A angiogênese é o processo conduzido pela formação de novos vasos sanguíneos, e apesar de ainda permanecer indefinido, o controle da angiogênese tem sido apresentado como estratégia para o controle do câncer já que seu bloqueio dificulta o transporte de nutrientes e oxigênio para o tumor (FERRARA, 2004). Além disso, os vasos que são formados permitem que as células neoplásicas saiam do seu local de origem e espalhem-se para tecidos adjacentes através do sangue, esse

processo é denominado metástase (BIELENBERG; ZETTER; PROGRAM, 2016; MICALIZZI; MAHESWARAN; HABER, 2017).

3.2 Câncer de Próstata

O câncer de próstata é um problema complexo de saúde global, sendo a neoplasia maligna mais prevalente nos homens em todo o mundo (PACKER; MAITLAND, 2016). O Inca estima que serão diagnosticados mais de 68 mil novos casos no ano de 2018 no Brasil, esses valores correspondem a um risco de 66,12 novos casos para cada 100 mil habitantes. Os EUA apresentam dados semelhantes, no qual demonstrou ser o tipo de câncer mais prevalente em homens e, com exceção do câncer de pulmão, o maior causador de mortes (PACKER; MAITLAND, 2016).

O avanço da idade é considerado como o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença, 75% dos diagnósticos de CP ocorrem aos 66 anos (HOWLADER et al., 2017). Entretanto, raça, histórico familiar, estilo de vida e fatores ambientais contribuem para o seu surgimento. Nos EUA, 44,2% dos diagnósticos de CP foram em negros, 19,1% em brancos, 17,1%, e asiáticos apenas 9,1% (HENLEY; RYERSON, 2016; HOWLADER et al., 2017; SINGH; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

A próstata se localiza abaixo da bexiga e a frente do reto, pesando aproximadamente 40g em homens idosos, envolve a porção inicial da uretra, tubo pelo qual a urina é eliminada (JANUÁRIO *et al.*, 2015). Além disso, é responsável por aproximadamente 50% dos fluídos do esperma, processo pelo qual promove nutrição e proteção aos espermatozóides (TONON; SCHOFFEN, 2009). Esses processos fisiológicos podem ser comprometidos em virtude de doenças ou alterações prostáticas na qual incluem como as mais comuns a prostatite, hipertrofia prostática, hiperplasia benigna e câncer (KGATLE *et al.*, 2016).

A região da próstata é extremamente susceptível a inflamações. Diversos trabalhos mostram que a inflamação crônica local é um componente ambiental que vem se destacando como potencial fator de risco para o câncer de próstata (DE MARZO, 2007; GUERON; DE SIERVI; VAZQUEZ, 2012; SFANOS; DE MARZO, 2012). Essa inflamação pode ser causada por agentes infecciosos, hábitos alimentares, mudanças hormonais dentre outras exposições ambientais como refluxo de urina ou traumas físicos (DE MARZO, 2007).

O CP quando em estágios iniciais apresenta características assintomáticas, o que dificulta seu diagnóstico precoce. Entretanto, em estágios mais avançados há prevalência de sintomas como, dificuldade de urinar, dores nas pernas e na região pélvica, dano à bexiga e perda de ereção. Por sua vez, a hiperplasia benigna mais avançada pode apresentar sintomas semelhantes ao CP em estágios mais avançados, contudo, sua ocorrência não expressa risco de vida (JANUÁRIO *et al.*, 2015; KGATLE *et al.*, 2016).

Embora encontre controvérsia na literatura, os testes de rastreamento vêm sendo utilizados como estratégia para a detecção precoce de tumores, além de proporcionar diminuição da mortalidade também melhoram o prognóstico da doença (HAAS *et al.*, 2008). No caso do CP utiliza-se a dosagem do PSA, uma protease serina secretada pelas células epiteliais da próstata para manter a liquefação do líquido seminal, sendo que valores acima de 4,0 ng/ml apresentam um risco maior de desenvolvimento de CP (CLARK; CLARK, 2010). Quando o PSA está em valores elevados é indicada a realização do exame de toque retal para identificação de possíveis anormalidades prostáticas, entretanto, apenas a biópsia prostática poderá confirmar o diagnóstico da doença (SADI, 2017; SHARMA; ZAPATERO-RODRÍGUEZ; O'KENNEDY, 2017).

Para a classificação dos estágios do tumor do CP utiliza-se a escala de Gleason (GLEASON DF, 1974). Neste sistema, quanto maior for a diferença das células cancerígenas para as células normais, maior a chance de agressividade do tumor e sua disseminação. Segundo o INCA (2002) a escala de graduação do câncer da próstata varia de 1 a 5, com o grau 1 sendo a forma menos agressiva:

- Grau 1 – As células são, geralmente, uniformes e pequenas e formam glândulas regulares, com pouca variação de tamanho e forma, com bordas bem definidos, densamente agrupadas, distribuídas homoganeamente e com muito pouco estroma entre si.
- Grau 2 – As células variam mais em tamanho e forma e as glândulas, ainda uniformes, mostram-se frouxamente agrupadas e com bordos irregulares.
- Grau 3 – As células variam ainda mais em tamanho e forma, constituindo glândulas muito pequenas, uniformes, anguladas ou alongadas,

individualizadas e anarquicamente espalhadas pelo estroma. Podem formar também massas fusiformes ou papilíferas, com bordas lisas.

- Grau 4 - Muitas das células estão fusionadas em grandes massas amorfas ou formando glândulas irregulares, que são distribuídas anarquicamente, exibindo infiltração irregular e invadindo os tecidos adjacentes. As glândulas podem apresentar, ainda, células pálidas e grandes, com padrão hipernefróide.

- Grau 5 – Tumor anaplásico. A maioria das células estão agrupadas em grandes massas que invadem os órgãos e tecidos vizinhos. As massas de células podem exibir necrose central. Muitas vezes, a diferenciação glandular pode não existir: padrão de crescimento infiltrativo tipo cordonal ou de células soltas.

Para obter o resultado, o patologista soma o resultado mais frequente com o segundo mais frequente possibilitando valores entre 2 e 10. Quanto mais baixo for a escala de Gleason melhor o prognóstico do paciente (INCA 2002).

- Gleason de 2 a 4 – existe cerca de 25% de chance de o câncer disseminar-se para fora da próstata em 10 anos, com dano em outros órgãos, afetando a sobrevida.

- Gleason de 5 a 7 - existe cerca de 50% de chance de o câncer disseminar-se para fora da próstata em 10 anos, com dano em outros órgãos, afetando a sobrevida.

- Gleason de 8 a 10 - existe cerca de 75% de chance de o câncer disseminar-se para fora da próstata em 10 anos, com dano em outros órgãos, afetando a sobrevida



Figura 1. Escala de Gleason-
Figura adaptada de (GLEASON, 1992)

Desta forma, as recomendações ressaltam a importância do tratamento orientadas de forma individualizada, levando em conta não apenas aspectos como níveis de PSA, escala de Gleason, tamanho da próstata e severidade da doença, mas também fatores como idade e expectativa de vida destes indivíduos (JANUÁRIO *et al.*, 2015).

Segundo o National Cancer Institute, quando localizado, as chances de cura para o CP chegam a quase 100%, entretanto nas situações que ocorrem a proliferação de tumores para tecidos adjacentes, os percentuais de sobrevida caem para 28%, esses dados sustentam a ideia de que o diagnóstico precoce da doença está diretamente ligado a uma maior sobrevida (KGATLE *et al.*, 2016).

Sobreviventes de CP com a doença localizada (não metastática) utilizam como principais tratamentos a radioterapia (RT) e a remoção cirúrgica da próstata, denominada prostatectomia radical (PR) (LITWIN; TAN, 2017; TILKI *et al.*, 2018). A PR é tratamento padrão ouro para o CP localizado, apresentando cerca de 93% de cura aos sobreviventes após 10 anos de acompanhamento (REIS *et al.*, 2009). Sobreviventes de CP tratados com RT apresentam sobrevida semelhante aos tratados com PR, neste caso, são utilizadas altas concentrações de raios ionizantes que ultrapassam a pele para destruir o DNA da célula tumorigena. Além disso, a RT é

indicada como recurso para tumores que não foram totalmente retirados ou para recorrência de CP (ARMSTRONG et al., 2016). Os sobreviventes de CP ao passar pela PR e RT podem apresentar complicações como disfunção erétil, incontinência urinária, lesões no reto e outros efeitos que comprometem a qualidade de vida (JANUÁRIO et al., 2015).

A dependência andrógênica do CP coloca a ADT como o tratamento mais indicado para sobreviventes de CP em estágio metastático, porém, poderá ser utilizado em conjunto com RT para tratamento de CP de próstata em estágios intermediários (F, 2017; LITWIN; TAN, 2017). Um dos principais desencadeadores do crescimento do CP são os hormônios androgênicos, sendo a testosterona o principal andrógeno masculino, a ADT bloqueia a produção de testosterona para diminuir ou retardar o crescimento do tumor (CANNATA; KIRSCHENBAUM; LEVINE, 2012).

A privação hormonal pode ser feita por meio da retirada cirúrgica dos testículos (orquitectomia bilateral), utilização de análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante, utilização de estrógenos e anti-andrógênos puros ou mistos. Embora inicialmente todos os pacientes respondam à terapia de privação de andrógênos, alguma taxa desses pacientes apresenta recidiva com crescimento tumoral resistente à terapia (DUTT et al., 2009).

A ADT implica diretamente na qualidade de vida e padrões psicossociais do paciente, seus principais efeitos incluem perda de libido, disfunção sexual, ginecomastia, doenças cardiovasculares, depressão, anemia, osteoporose, fadiga, e perda de massa muscular (WARDE et al., 2011; CANNATA; KIRSCHENBAUM; LEVINE, 2012). Por esses motivos, sobreviventes submetidos a este tratamento estão mais suscetíveis a fraturas, caquexia e diminuição das capacidades funcionais (ALIBHAI et al., 2010).

Ao ser metabolizada em 17β -estradiol pela ação da aromatase, a testosterona induz a proliferação de osteoblastos contribuindo para o aumento da formação óssea, além disso, diminui a degradação de proteínas e aumenta a síntese protéica promovendo efeito anabólico muscular (MOLINA, P.E., 2014). Ao inibir a liberação da testosterona, a ADT provoca um desequilíbrio na balança protéica em virtude da diminuição da produção de mTOR, proteína sinalizadora de síntese protéica, gerando perda de massa muscular (ROSSETTI; STEINER; GORDON, 2017). Apesar disso, ainda não se pode atribuir de forma independente efeitos colaterais inerentes ao câncer, tais como caquexia, inflamação e fadiga (VIGANO et al., 2010).

Embora existam essas respostas indesejadas, a privação de andrógenos permanece como a terapia mais eficaz contra o câncer de próstata avançado, levando à morte celular tumoral e à queda de 90% dos níveis de PSA nesses indivíduos (HARRIS *et al.*, 2009).

3.3 Efeitos Colaterais Tardios e Persistentes

Nas últimas décadas, tanto o diagnóstico do câncer quanto o seu tratamento aumentaram de forma substancial as chances de cura e de sobrevivência em pacientes acometidos pela neoplasia (DEVLIN; DENSON; WHITFORD, 2017; P.; F.C.; M., 2017). Apesar dos avanços citados, muitos destes sobreviventes apresentam a prevalência de efeitos colaterais tardios que ocorrem em função da doença e do tratamento. Estes sintomas podem aparecer durante o tratamento e persistir por muitos anos após o seu término, impactando de forma negativa na qualidade de vida desses pacientes (GEGECKORI; HAINES; LIN, 2017).

Atualmente, a fadiga é relatada como efeito colateral mais comum do câncer e do tratamento. A *National Comprehensive Cancer Network* 2016, (NCC) define a fadiga relacionada ao câncer como uma sensação subjetiva, distressante e persistente de cansaço físico e/ou mental incompatível com o esforço realizado e que persiste mesmo em situações de repouso (EBEDE; JANG; ESCALANTE, 2017). Este sintoma pode surgir antes do tratamento e aumentar de forma progressiva em resposta ao tratamento. No geral, a FRC é reportada em 48% dos sobreviventes, dependendo do tipo do câncer e da severidade da doença, contudo, a FRC é presente em 99% dos casos de sobreviventes que fazem radioterapia, quimioterapia e privação hormonal (BOWER, 2014; EBEDE; JANG; ESCALANTE, 2017). Dentre suas principais consequências encontram-se exaustão, alterações emocionais, perda de concentração, depressão e inaderência ao tratamento (BOWER, 2014).

Embora seja o sintoma mais documentado por sobreviventes de câncer, ainda permanecem lacunas no entendimento da FRC e possíveis intervenções para o seu tratamento (BOWER, 2014). A biopatologia da FRC é complexa e multifatorial, pode ser desencadeada por uma cascata de eventos, dentre os quais se encontram aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, disfunção do eixo Hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), desordens metabólicas e endócrinas, desregulação do ritmo circadiano e disfunções neuromusculares (BERGER; GERBER; MAYER, 2012; SALIGAN *et al.*, 2015; WANG; WOODRUFF, 2015).

Um dos mecanismos que mais suportam o desenvolvimento da FRC é a desregulação das respostas inflamatórias. Algumas das características da inflamação relacionadas ao tumor são, a presença de macrófagos associados ao tumor, mediadores inflamatórios como citocinas e quimiocinas, a ocorrência de remodelamento tecidual, angiogênese e metástase (MANTOVANI *et al.*, 2008; MANTOVANI *et al.*, 2013). Os macrófagos associados ao tumor normalmente apresentam dois fenótipos. O fenótipo M1 responde à ativação por interferon- γ (IFN- γ) e promove ações antitumorais, já o fenótipo M2 é ativado em resposta a IL-4 e IL-13 e promove remodelamento tecidual, imunorregulação e progressão tumoral (MANTOVANI *et al.*, 2002; MANTOVANI; SICA, 2010).

Adicionalmente, recentes estudos demonstram haver relação da FRC com o aumento de IL-6, TNF- α , IL-1 β e PRC (BOWER, 2014; SALIGAN *et al.*, 2015; SHA *et al.*, 2015). Em resposta ao sistema imune, a concentração periférica de citocinas pró-inflamatórias aumenta, podendo induzir sintomas por vários caminhos. A via inflamatória mais rápida envolve a sua atuação nas vias periféricas dos neurônios aferentes, processo pelo qual afeta as respostas infecciosas e imunes (CLEELAND *et al.*, 2003).

Além destes fatores, tanto o tratamento quanto o câncer podem gerar distúrbios metabólicos, como por exemplo, o comprometimento do metabolismo de adenosina trifosfato (ATP), sendo esta, a principal fonte energética para contração do músculo esquelético (WANG; WOODRUFF, 2015). Estas anormalidades metabólicas contribuem para o aumento da FRC, uma vez que o decréscimo energético pode aumentar a concentração de metabólitos musculares e prejudicar as funções básicas do músculo (WANG *et al.*, 2008). Adicionalmente, sobreviventes de câncer apresentam altos níveis de lactato e H⁺ desencadeados por um processo denominado “efeito warburg”, onde mesmo na presença de oxigênio, a célula cancerígena continua a produzir metabólitos, processo pelo qual podemos atribuir aumento da fadiga e cansaço (GATENBY *et al.*, 2007; SWIETACH *et al.*, 2014; SALIGAN *et al.*, 2015; SHA *et al.*, 2015).

Devido a essas alterações sistêmicas, e o prejuízo no metabolismo oxidativo, sobreviventes de câncer estão constantemente em anaerobiose. O metabolismo oxidativo é o centro homeostático do músculo esquelético, caracteriza-se por maior quantidade de mitocôndrias e maior quantidade de enzimas que atuam no ciclo de Krebs e no transporte de elétrons. Em virtude de uma diminuição da sinalização AMPK

e PGC1- α , sobreviventes de câncer apresentam maior disfunção mitocondrial, estas proteínas são tidas como as principais reguladoras do músculo oxidativo, pois proporcionam aumento da biogênese e plasticidade mitocondrial (GEORGIEVA; IVANOVA; ZHELEV, 2017). Estes processos interrompem a dinâmica de funções mitocondriais, prejudicando especificamente a capacidade de produção de energia e sua biogênese. Desta forma, a diminuição de massa muscular observada em sobreviventes se relaciona também com a perda de conteúdo mitocondrial do músculo oxidativo, fatores esses que podem influenciar os quadros de caquexia (CARSON; HARDEE; VANDERVEEN, 2016).

A caquexia relacionada ao câncer se caracteriza por um estado de perda acentuada de massa corporal, e está diretamente relacionada a morte do paciente (CARSON; HARDEE; VANDERVEEN, 2016; DUVAL *et al.*, 2010). Este fator compreende uma cascata de eventos que envolvem uma condição metabólica de aumento de catabolismo tecidual e diminuição do anabolismo (EVANS *et al.*, 2008). Além disso, sobreviventes de câncer possuem a elevação de uma glicoproteína em função do tumor denominada *proteolysis inducing factor* (PIF) responsável por estimular a degradação de proteínas musculares (AL-MAJID; WATERS, 2008). Adicionalmente, alterações no balanço da produção hormonal, tais como leptina, grelina, testosterona e hormônio do crescimento podem contribuir para o quadro (KHATIB *et al.*, 2018). A manutenção da massa muscular está diretamente ligada ao melhor prognóstico da doença, uma vez que diminui a responsividade à toxicidade do tratamento, além disso, a quantidade de massa muscular relaciona-se positivamente com a força, sendo que sua perda contribuiria para redução da habilidade funcional e qualidade de vida (AL-MAJID; WATERS, 2008).

A diminuição dos níveis andrógenos em função da ADT também impacta negativamente na manutenção da massa muscular por diminui a sinalização de mTOR e diminuir a síntese protéica. A testosterona estimula a síntese protéica e potencializa a manutenção e crescimento da célula muscular através do receptor andrógeno e, conseqüentemente, diminui sua degradação (TAKAYAMA, 2017). Além disso, a ADT pode gerar o desenvolvimento de comorbidades tais como, obesidade, doenças cardiovasculares, resistência a insulina, síndrome metabólica acompanhados por distúrbios do sono, diminuição de energia e perda de concentração (TZORTZIS *et al.*, 2017; VIGANO *et al.*, 2010). Estes fatores influenciam diretamente na ocorrência de FRC e caquexia, além de diminuir a qualidade de vida dos sobreviventes. Na busca de

estratégias alternativas para melhorar o prognóstico da doença, o exercício físico tem sido indicado como importante regulador sistêmico capaz de atenuar os efeitos colaterais e persistentes (AL-MAJID; WATERS, 2008; CARSON; HARDEE; VANDERVEEN, 2016; DE LIMA *et al.*, 2017).

4. MÉTODOS

Todos os procedimentos e avaliações foram realizados no laboratório de força da Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília (UnB). O projeto foi submetido e aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB sob o CAAE **82768518.2.0000.0023** e o número de parecer **2.604.755**. Todos os voluntários foram identificados por números, garantindo o sigilo e o anonimato e os procedimentos só foram conduzidos após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.1 Amostra

Os voluntários foram selecionados através de divulgação em redes sociais, flyers e acesso aos pacientes de hospitais do Distrito Federal – DF. Participaram do estudo 36 voluntários no total que foram divididos em três grupos. No primeiro grupo, foram alocados 10 sobreviventes de CP que fizeram a terapia de privação androgênica com idade entre 66 e 83 anos, este grupo foi denominado ADT. Para o segundo grupo foram alocados 8 sobreviventes de CP que fizeram prostatectomia radical, com idade entre 63 e 82, este grupo foi denominado “não ADT” (N-ADT). Para o terceiro grupo foram selecionados 18 idosos do sexo masculino sem diagnóstico de câncer de próstata ou qualquer tratamento hormonal, com idade entre 63 e 84 anos e foram alocados no grupo controle (CON). Os voluntários do grupo controle foram selecionados por conveniência, a fim de promover o pareamento da idade com os grupos ADT e N-ADT.

4.1.1 Critérios de Inclusão

4.1.1.1 Grupo ADT

- Ser sobrevivente de CP
- Estar fazendo a terapia de privação androgênica a pelo menos 12 meses
- Não possuir patologias ou limitações osteomioarticulares que impossibilitem a execução das avaliações e dos exercícios.

4.1.1.2 Grupo N-ADT

- Ser sobrevivente de CP
- Ter utilizado como tratamento a prostatectomia radical
- Não ter progressão do CP para níveis metastáticos
- Não possuir patologias ou limitações osteomioarticulares que impossibilitem a execução das avaliações e dos exercícios.

4.1.1.3 Grupo COM

- Não possuir CP
- Não estar fazendo tratamento a base de hormônios
- Não possuir patologias ou limitações osteomioarticulares que impossibilitem a execução das avaliações e dos exercícios.

4.2 Delineamento Experimental

Os voluntários compareceram ao laboratório de força da Faculdade de Educação Física (FEF) da Universidade de Brasília (UnB) apenas uma vez, por um período de aproximadamente duas horas. Inicialmente foram explicados os procedimentos e sugerida a assinatura do TCLE. Em sequência, os voluntários responderam a questionários de anamnese e um questionário para a análise da fadiga auto percebida, através do Inventário Multidimensional de Fadiga (IMF-20) (SMETS et al., 1995). Após o preenchimento dos questionários e a avaliação da fadiga, os voluntários foram submetidos a avaliação da estatura e da massa corporal. Posteriormente, realizou-se a avaliação da espessura muscular dos extensores do joelho no aparelho de ultrassom e em seguida quatro séries de exercício de extensão de joelho no dinamômetro isocinético.

Com o objetivo de padronizar as avaliações, o membro direito foi utilizado na avaliação da qualidade muscular e do pico de torque isocinético. A ordem das avaliações foi mantida de forma rigorosa, a fim de evitar qualquer influência de alterações morfológicas ou psicológicas promovidas pelo protocolo de avaliação da força na medida de composição corporal, qualidade muscular e fadiga. Nesse sentido,

os voluntários foram orientados a não realizar atividades físicas vigorosas 48 horas antes dos procedimentos experimentais.

4.3 Instrumentos e Procedimentos Para a Avaliação

4.3.1 Anamnese

Foram aplicados questionários a fim de caracterizar a amostra com dados referentes a idade, tempo do diagnóstico, tipo de tratamento utilizado e tempo de tratamento. A partir destes dados, os voluntários foram alocados em seus respectivos grupos respeitando as características previstas nos critérios de inclusão. Além disso, foram obtidos dados a respeito de possíveis efeitos colaterais prevalentes antes do diagnóstico da doença, depois do diagnóstico e durante o tratamento.

4.3.2 Fadiga

A fadiga foi avaliada pelo Inventário Multidimensional de Fadiga (IMF-20). Este instrumento foi desenhado para avaliar diferentes níveis de fadiga entre indivíduos, entre grupos e/ou entre diferentes condições, podendo ser aplicado a diversas populações (SMETS et al., 1995). Trata-se de um questionário com 20 itens que se relacionam a cinco dimensões da fadiga experimentadas durante os dias anteriores.: 1 – Fadiga Geral; 2 – Fadiga Física; 3 – Fadiga Mental; 4 - Redução da Atividade; 5 – Redução da Motivação. A pontuação é calculada para cada dimensão e seus valores variam de quatro a 20 em uma proporção direta com o grau de fadiga.

4.3.3 Avaliações Antropométricas e IMC

A estatura dos indivíduos foi mensurada por meio de um estadiômetro com precisão de 0,1 cm, da marca Sanny, modelo Professional Sanny (campo de medição de 40 cm a 210 cm). A massa corporal foi mensurada por uma balança digital com capacidade de 200 kg e resolução de 50 g, da marca Ramuza, modelo ISR 10.000. O IMC foi obtido através da razão da massa corporal pela estatura ao quadrado.

4.3.4 Espessura dos Extensores do Joelho

A espessura muscular dos extensores de joelho foi analisada com a ultrassonografia (Philips-VMI, Ultra Vision Flip, modelo BF, Lagoa Santa, MG, Brasil).

Antes de avaliar a espessura muscular os voluntários ficaram em em decúbito dorsal em uma maca por 10 minutos. Foi utilizado um transdutor de 7,5 MHz posicionado perpendicularmente ao tecido avaliado. As imagens dos extensores de joelho serão coletadas a 60% da distância entre o trocânter maior e o epicôndilo lateral, e a 3 cm lateralmente da linha média da face anterior da coxa direita (CADORE *et al.*, 2012). A partir das imagens coletadas, a espessura muscular foi calculada considerando a distância aferida entre a interface tecido adiposo subcutâneo-músculo e a interface fêmur-músculo, como demonstrado na figura 2.

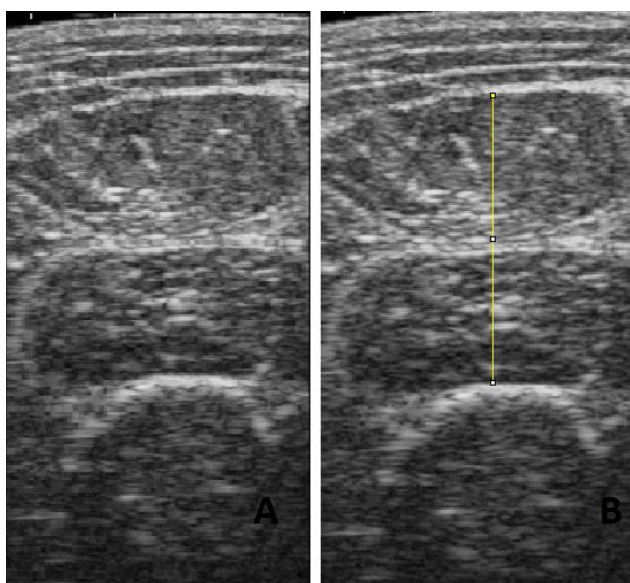


Figura 2 – Imagem dos extensores do joelho (reto femoral+Vasto Intermédio) no aparelho de ultrassonografia

4.3.5 Força Muscular Isocinética

A força muscular isocinética foi mensurada através do pico de torque isocinético (PT) obtido em um dinamômetro isocinético Biodex System 3 (Biodex Medical, Inc., Shirley NY, USA) como exposto na figura 3. A amplitude de movimento da extensão e flexão do joelho foi determinada em 85°. Como familiarização, os voluntários realizaram uma série de 10 repetições de extensão isocinética unilateral de joelho a 120°/s com aplicação de força progressiva, de forma que ao final das 10 repetições, seja aplicada a força máxima de extensão de joelho. Após a familiarização, o pico de torque foi mensurado através de um protocolo composto por duas séries de quatro repetições a 60°/s, com intervalo de dois minutos entre as séries. O valor utilizado como pico de torque será o maior obtido entre as duas séries. A capacidade

de trabalho foi obtida através de uma série de 30 repetições a 120%/s. O intervalo entre as quatro séries foi de 2 minutos.



Figura 3 – Aparelho Dinamômetro Isocinético

4.3.6 Qualidade Muscular

A qualidade muscular foi obtida através do torque específico. O Torque Específico (TE) é definido como a força produzida por unidade de músculo. Nesse sentido, o torque específico foi calculado através da divisão entre a força máxima, neste estudo expressa pelo pico de torque isocinético, e a espessura muscular dos extensores do joelho (Reto Femoral+Vasto Intermédio) (RADAELLI *et al.*, 2011; GAUCHE *et al.*, 2015).

4.4 Análise Estatística

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Após atestada a normalidade dos dados, a análise de variância (ANOVA) de um fator foi realizada na comparação entre os grupos ADT, N-ADT e CON. O tratamento de Bonferroni foi utilizado para localizar as possíveis diferenças significativas. O nível de significância estatística adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$). Todas as análises foram realizadas no software estatístico SPSS versão 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

5. RESULTADOS

Fizeram parte deste estudo dez sobreviventes de CP submetidos a terapia de privação androgênica, oito sobreviventes de CP não submetidos a terapia de privação androgênica e dezoito indivíduos idosos do grupo controle não diagnosticados com CP. Os indivíduos controle, não diagnosticados com CP, foram pareados de acordo com a idade dos indivíduos diagnosticados com CP, tanto do grupo ADT quanto do grupo N-ADT. As características amostrais dos três grupos estão presentes na tabela 01. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos na idade, na massa corporal, na estatura e no índice de massa corporal ($p > 0,05$).

Tabela 1. Características antropométricas dos indivíduos participantes dos três grupos, expressas em média \pm desvio padrão.

	ADT (n = 10)	N-ADT (n = 8)	CON (n = 18)
Idade (anos)	74,40 \pm 5,76	69,75 \pm 5,92	72,17 \pm 6,54
Massa Corporal (kg)	77,44 \pm 14,75	82,25 \pm 9,20	77,94 \pm 9,47
Estatura (m)	1,63 \pm 0,07	1,70 \pm 0,07	1,69 \pm 0,07
Índice de Massa Corporal (kg.m ⁻²)	28,87 \pm 4,42	28,68 \pm 3,41	27,40 \pm 2,91

Os dados referentes a espessura dos extensores de joelho, ao pico de torque isocinético, a capacidade de trabalho, ao torque específico, a fadiga geral e a fadiga física estão expostos na tabela 02. A análise de variância demonstrou efeito significativo entre os grupos para a espessura dos extensores de joelho ($F = 4,159$; $p = 0,025$; figura 4A). Não houve diferença significativa entre o grupo CON e o grupo N-ADT ($p = 0,970$). Entretanto, o grupo ADT apresentou uma espessura dos extensores do joelho significativamente menor do que o grupo CON ($p = 0,021$). Em relação ao pico de torque isocinético, a análise de variância demonstrou um efeito significativo entre grupos ($F = 5,983$; $p = 0,006$; figura 4B). Não houve diferença significativa entre o grupo CON e o grupo N-ADT ($p = 0,466$). Entretanto, o grupo ADT apresentou um pico de torque significativamente menor do que o grupo CON ($p = 0,005$). Em relação a capacidade de trabalho, a análise de variância demonstrou um efeito significativo entre grupos ($F = 9,529$; $p = 0,001$; figura 4C). Não houve diferença significativa entre o grupo

N-ADT e o grupo CON ($p = 0,086$). Entretanto, o grupo ADT apresentou uma capacidade de trabalho significativamente inferior em comparação com grupo CON ($p < 0,001$).

Em relação ao torque específico, a análise de variância não demonstrou efeito significativo entre os grupos ($F = 0,988$; $p = 0,383$; figura 4D). Não houve diferença significativa no torque específico entre nenhum grupo ($p > 0,05$). Por sua vez, ao analisar a fadiga geral auto-relatada no Inventário Multidimensional de Fadiga (IMF-20), a análise de variância demonstrou um efeito significante entre os grupos ($F = 5,244$; $p = 0,011$; figura 4E). Tanto o grupo ADT quanto o grupo N-ADT apresentaram uma fadiga geral significativamente maior do que o grupo CON ($p = 0,030$ e $p = 0,047$, respectivamente). Em relação a fadiga física auto-relatada no IMF-20, a análise de variância demonstrou um efeito significativo entre grupos ($F = 5,880$; $p = 0,007$; figura 4F). Não houve diferença entre o grupo CON e o grupo N-ADT ($p = 0,226$). Entretanto, o grupo ADT apresentou uma fadiga física significativamente maior do que o grupo controle ($p = 0,006$).

Tabela 2. Variáveis de qualidade muscular, função muscular e fadiga auto-relatada expostas em média \pm desvio padrão nos três grupos.

	ADT (n = 11)	N-ADT (n = 8)	CON (n = 19)
ESP (mm)	21,32 \pm 3,20*	25,12 \pm 4,68	26,49 \pm 5,10
PT (N.m)	109,78 \pm 30,36*	134,25 \pm 34,23	154,67 \pm 33,92
CT (J)	1964,40 \pm 571,71*	2368,94 \pm 474,55	2923,67 \pm 604,39
TE (N.m.mm ⁻¹)	5,17 \pm 1,37	5,50 \pm 1,72	6,00 \pm 1,54
Fadiga Geral (u.a.)	11,10 \pm 3,41*	11,13 \pm 3,48*	7,83 \pm 2,60
Fadiga Física(u.a.)	13,20 \pm 4,02*	11,38 \pm 3,70	8,72 \pm 2,87

* Diferença significante em relação ao grupo CON ($p \leq 0,05$). ESP: espessura dos extensores de joelho; PT: pico de torque isocinético; CT: capacidade de trabalho; TE: torque específico.

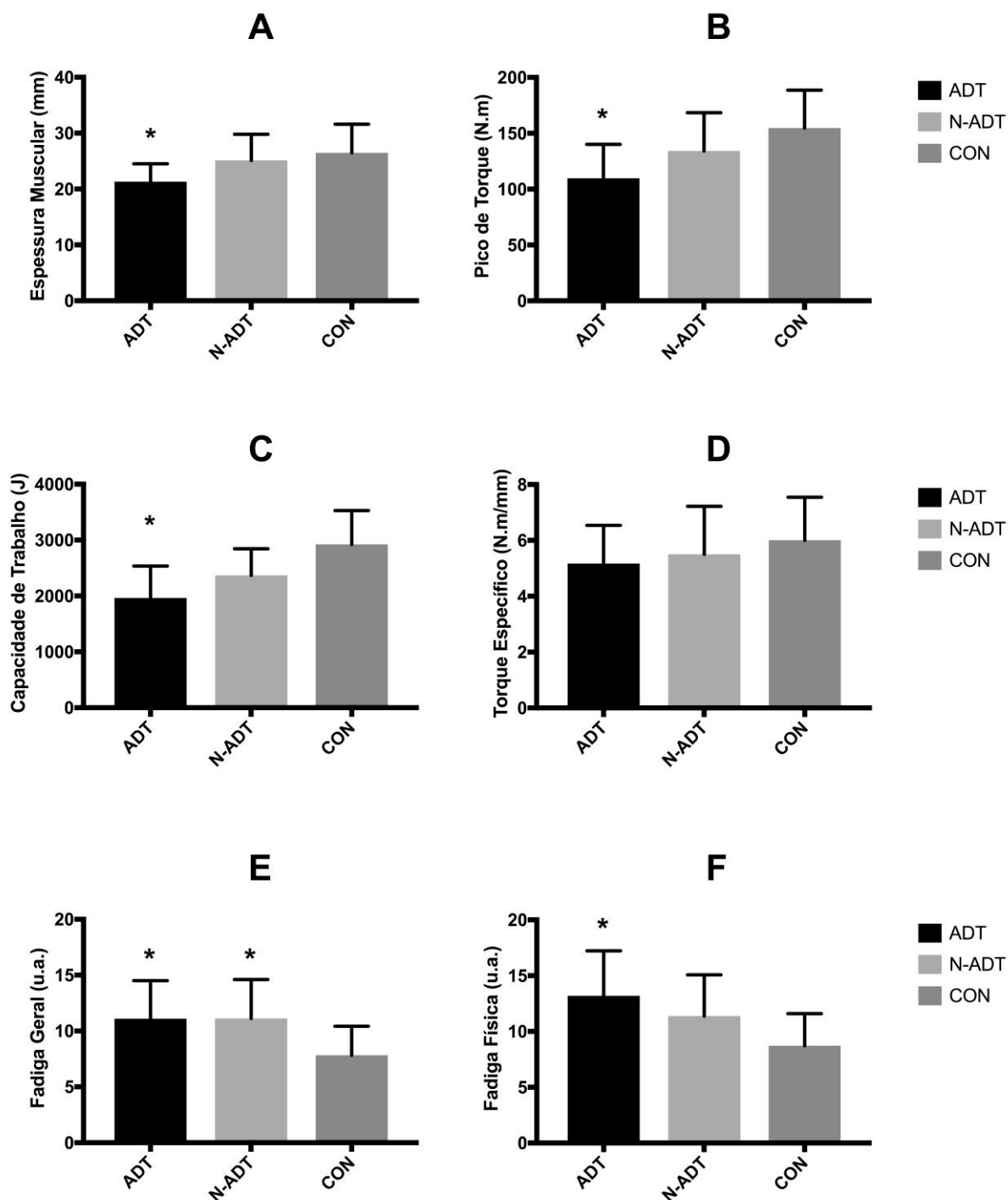


Figura 4 - Espessura muscular dos extensores de joelho nos três grupos (A), pico de torque isocinético dos extensores de joelho nos três grupos (B), capacidade de trabalho muscular dos extensores de joelho nos três grupos (C), torque específico dos extensores de joelho nos três grupos (D), fadiga geral avaliada no inventário multidimensional de fadiga (E), fadiga física avaliada no inventário multidimensional de fadiga (F). * Diferença significativa em relação ao controle ($p < 0,05$).

6. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo comparar os níveis de força, qualidade muscular, espessura muscular e fadiga entre sobreviventes de CP submetidos à ADT, sobreviventes de CP não submetidos à ADT e idosos sem CP pareados por idade. Para isto, foram selecionados 10 sobreviventes de CP submetidos à ADT, 8 indivíduos com CP sem ADT e 18 idosos que não possuem CP pareados por idade e foram alocados nos grupos ADT, N-ADT e CON respectivamente.

Os principais resultados demonstraram haver diferença significativa na espessura dos extensores do joelho, pico de torque, capacidade de trabalho, fadiga geral e fadiga física do grupo ADT para o grupo CON. O grupo N-ADT, com exceção da fadiga geral, não apresentou diferença significativa para o grupo CON. Além disso, nenhum dos três grupos apresentou diferença no torque específico. Estes resultados sustentam achados já demonstrados em outros estudos, nos quais foi observado que a ADT influenciou negativamente a composição corporal, massa muscular, força, funcionalidade física, fadiga e qualidade de vida (BHASIN *et al.*, 2004; ALLIBHAI, 2006; ALIBHAI *et al.*, 2010; ALIBHAI; GOGOV; CHANG *et al.*, 2014; GONZALEZ *et al.*, 2016).

Efeitos como diminuição da força, alterações na composição corporal, aumento da massa gorda e fadiga são comumente relatados por pacientes com câncer (BOWER; SCIENCES; CANCER, 2014; EBEDE; JANG; ESCALANTE, 2017). A perda de massa muscular, nestes indivíduos, pode ser explicada por uma sequência de eventos que compreendem a diminuição da liberação de AMPK e PGC1- α , disfunção da biogênese mitocondrial, perda de conteúdo mitocondrial e consequente perda de massa muscular esquelética (CARSON; HARDEE; VANDERVEEN, 2016). Entretanto, diferenças inerentes a massa muscular e produção de força não foram identificadas entre o grupo N-ADT para o grupo CON. Acredita-se que os resultados obtidos para o grupo N-ADT acontecem em virtude do menor grau de severidade da doença e do tipo do tratamento, neste sentido todos os pacientes do grupo N-ADT utilizaram como tratamento a prostatectomia radical, método usado quando o tumor encontra-se ainda localizado (não metastático) e em estágios iniciais da doença (GONZALEZ *et al.*, 2016; LITWIN; TAN, 2017; TILKI *et al.*, 2018).

Em contrapartida a ADT, além de ser um tratamento utilizado em estágios mais severos da doença, também suprime a produção de testosterona, esses fatores parecem potencializar efeitos colaterais tardios e persistentes inerentes ao câncer

(ALLIBHAI, 2006; ALIBHAI et al., 2010; ALIBHAI; GOGOV; GONZALEZ et al., 2016). A redução de massa muscular pôde ser evidenciada nos valores significativamente menores da espessura dos extensores do joelho do grupo ADT para o CON. A inibição da produção de testosterona pode estar relacionada com a perda de massa muscular por provocar um desbalanço na degradação e na síntese proteica. Não apenas isto, a insuficiência de testosterona causa uma super expressão do gene miostatina, que inibe a ativação da via de síntese proteica Akt/mTOR/P70S6K (CHEUNG; ZAJAC; GROSSMANN, 2014; NILSEN *et al.*, 2016).

Neste sentido, Chang et al., 2014 apresentaram resultados semelhantes ao do presentes estudo, onde foi constatado que sobreviventes de CP submetidos à ADT possuem a área de secção transversa dos músculos do quadríceps significativamente menor quando comparado a eles mesmos antes de iniciar o tratamento (CHANG et al., 2014). Estes fatores sustentam a ideia de que o hipogonadismo estimula autofagia muscular e diminui a síntese protéica (COBO *et al.*, 2017; NGUYEN *et al.*, 2015), desta forma, alterações nestes mecanismos podem expressar risco para o surgimento de casos mais progressivos de sarcopenia e caquexia relacionada ao câncer (CHEUNG; ZAJAC; GROSSMANN, 2014).

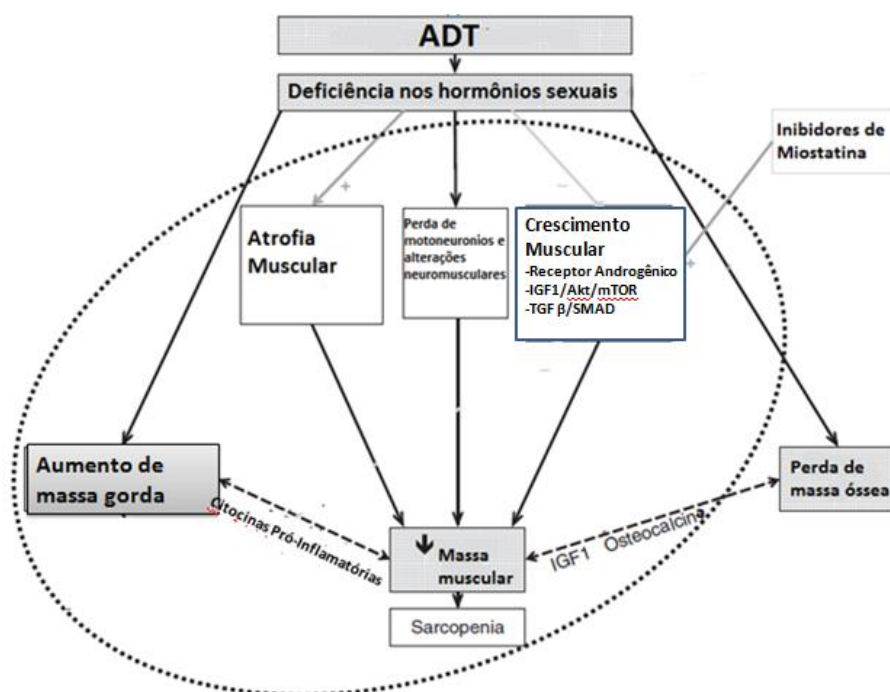


Figura 5. Adaptada de Cheung et al., 2014

A perda de força muscular em virtude da ADT parece ocorrer de forma proporcional à perda de massa muscular (CHEUNG; ZAJAC; GROSSMANN, 2014). Assim como no presente estudo, diversos estudos têm reportado diminuição da força

em sobreviventes de CP submetidos à ADT. Dois estudos identificaram menor força de preensão manual nestes pacientes quando comparados com o grupo controle (ALIBHAI *et al.*, 2010; SOYUPEK *et al.*, 2008). Além disso, estudos demonstram que a manifestação de força dos membros superiores foi significativamente menor no grupo ADT em relação ao controle (BASARIA *et al.*, 2002; GALVÃO *et al.*, 2010). De forma mais semelhante ao presente estudo, Galvão *et al.*, 2009 observou que pacientes submetidos à ADT apresentam menor força no exercício de extensão de joelho que o grupo controle. Estes resultados sustentam a relação positiva entre a massa muscular e a força muscular. Além disso, a manifestação do efeito “Warburg” e o consequente aumento de H⁺ pode prejudicar a habilidade contrátil e o desempenho muscular por inibir as ações da tropomiosina (CICIELSKI *et al.*, 2008; WANG; WOODRUFF, 2015).

Adicionalmente, o grupo ADT demonstrou menor capacidade de trabalho que o grupo CON. A capacidade de trabalho é definida como a habilidade de manter a contração muscular por um período prolongado de tempo (BASTIANI *et al.*, 2012). Neste estudo, revela especificamente a capacidade de produzir torque na amplitude total do movimento de extensão de joelho (BROWN; WEIR, 2001). Baixos valores de trabalho podem representar que a ADT influencia negativamente na capacidade funcional do músculo de sobreviventes em virtude de um déficit contrátil ou energético ocorrido durante a realização da extensão do joelho (BASTIANI *et al.*, 2012).

A manifestação da fadiga é o sintoma mais relatado em sobreviventes dos mais diversos tipos de câncer, podendo afetar de 48% e chegar a 99% em sobreviventes que fazem quimioterapia ou privação hormonal (BOWER, 2014; NGUYEN *et al.*, 2015; SHA *et al.*, 2015). No presente estudo, tanto o grupo ADT quanto o grupo N-ADT apresentaram uma fadiga geral percebida maior que o grupo CON. Entretanto, apenas o grupo ADT apresentou diferença significativamente maior da fadiga física para o grupo CON. A fadiga percebida compreende um desequilíbrio da homeostase, psicológico, da percepção de dor, da capacidade de termorregulação e de neurotransmissores (ENOKA; DUCHATEAU, 2016).

De certa forma, o aumento da FRC pode acontecer em virtude da elevação da produção de citocinas pró-inflamatórias que agem no sistema nervoso central e periférico (CLEELAND *et al.*, 2003). Esta sequência de eventos pode gerar falha de transição de impulsos pelos motoneurônios, sensação de desconforto, disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, deficiências na produção de energia e no metabolismo muscular (BARSEVICK *et al.*, 2010). Sendo assim, os valores

semelhantes encontrados de fadiga geral percebida tanto no grupo ADT quanto no grupo N-ADT, podem ser atribuídos a alterações sistêmicas em função do câncer, demonstrando que a terapia de privação androgênica parece não influenciar os resultados.

Apenas o grupo ADT apresentou a fadiga física percebida maior que os demais grupos, neste sentido, a inibição de testosterona parece potencializar a sensação de fadiga nestes pacientes. Estes efeitos podem se justificar pela estreita relação entre a menor capacidade de produção de força, com a ocorrência de fadiga e dores (SIEFERT, 2010).

De forma complementar a FRC pode ocorrer em virtude da ineficiência metabólica, alterações nas respostas neurais e hormonais que podem ser influenciadas pelo câncer ou pelo próprio tratamento. Estas alterações podem ser expressas pelo aumento da necessidade energética, diminuição da oferta de oxigênio, e pela prevalência do estado anaeróbico evidenciado em sobreviventes (SHA et al., 2015; WANG; WOODRUFF, 2015). Além disso, o aumento do estresse oxidativo e das disfunções mitocondriais podem promover redução no desempenho muscular, na produção de energia e na funcionalidade física potencializando a fadiga e comprometendo a qualidade de vida de sobreviventes (BOWER, 2014; NGUYEN et al., 2015; SALIGAN et al., 2015; SHA et al., 2015; WANG; WOODRUFF, 2015; CARSON; HARDEE; VANDERVEEN, 2016).

Com relação ao torque específico não foram encontradas diferenças entre os grupos (ADT, N-ADT e CON). Um recente estudo comparou o torque específico entre sobreviventes de linfoma de Hodgkin e indivíduos saudáveis, pareados por sexo, idade e nível de atividade física, os resultados encontrados corroboram com o do estudo, onde não foi encontrada diferença significativa nesta medida (DE LIMA *et al.*, 2017). O torque específico é uma medida que expressa qualidade muscular, seus valores são obtidos através da razão entre a espessura muscular pelo pico de torque. No presente estudo, apesar do grupo ADT apresentar tanto espessura dos extensores do joelho quanto pico de torque menores que o grupo N-ADT e que o grupo controle, a mesma diferença não foi expressa no torque específico. Aparentemente a diferença não foi encontrada pois tanto a espessura quanto o pico de torque foram proporcionalmente menores, de forma que a razão entre as duas variáveis permaneceriam sem alterações significantes.

Apesar dos importantes resultados obtidos no presente estudo e da qualidade das medidas utilizadas, o mesmo apresenta limitações quanto ao baixo número de voluntários encontrados para a pesquisa tanto no grupo ADT quanto no grupo N-ADT. Sugere-se que o número de indivíduos poderia expressar diferenças significantes nas medidas avaliadas também entre o grupo N-ADT e o controle, como apresentado por Alibhai *et al.*, 2010.

7. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo fornecem evidências de que a ADT está associada com o declínio na funcionalidade física assim como apresentado em outros estudos. Desta forma, o grupo que utilizou a ADT demonstrou menor massa muscular, menor força e menor capacidade de trabalho que o grupo N-ADT e o grupo CON. Apesar dos menores valores expostos anteriormente, nenhum dos grupos apresentaram diferença quanto à qualidade muscular. Além disso, a fadiga geral percebida foi significativamente maior nos dois grupos de sobreviventes (ADT e N-ADT), entretanto, apenas o grupo ADT apresentou fadiga física percebida significativamente mais elevada que os demais, demonstrando uma possível influência da supressão de testosterona na sua prevalência.

Em síntese, sobreviventes de CP submetidos à ADT demonstraram maior prejuízo dos marcadores físicos que o grupo N-ADT e idosos pareados por idade. Estes achados podem auxiliar na individualização da prescrição de treino para sobreviventes de CP, de acordo com a magnitude da doença e o tratamento utilizado, de forma a atenuar seus efeitos colaterais e promover maior qualidade de vida.

8. REFERÊNCIAS

ACHYUTUNI, S. et al. The prodigious network of chromosome 17 miRNAs regulating cancer genes that influence the hallmarks of cancer. **Seminars in Oncology**, v. 44, n. 4, p. 254–264, 2017.

AL-MAJID, S.; WATERS, H. The Biological Mechanisms of Cancer-Related Skeletal Muscle Wasting: The Role of Progressive Resistance Exercise. **Biological Research For Nursing**, v. 10, n. 1, p. 7–20, 2008.

ALBINI, A. et al. Strategies to Prevent “bad Luck” in Cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 107, n. 10, p. 1–7, 2015.

ALIBHAI, S. M. H. et al. Impact of androgen-deprivation therapy on physical function and quality of life in men with nonmetastatic prostate cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 34, p. 5038–5045, 2010.

ALIBHAI, S. M. H.; GOGOV, S.; ALLIBHAI, Z. Long-term side effects of androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer: A systematic literature review. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 60, n. 3, p. 201–215, 2006.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts & Figures 2018. **American Cancer Society**, p. 28–43, 2018.

ARMSTRONG, A. J. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Prostate Cancer. 2016.

BARSEVICK, A. et al. NIH Public Access. v. 40, n. 2, p. 200–216, 2010.

BASARIA, S. et al. Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. **Clinical Endocrinology**, v. 56, n. 6, p. 779–786, 2002.

BASTIANI, D. et al. Trabalho e potência dos músculos extensores e flexores do joelho de pacientes com osteoartrite e com artroplastia total de joelho. **Revista Brasileira Reumatol**, v. 52, n. 2, p. 195–202, 2012.

BEATRIZ, A. et al. **Equipe de tradução V876b**. [s.l: s.n.].

BERGER, A. M.; GERBER, L. H.; MAYER, D. K. Cancer-related fatigue: Implications for breast cancer survivors. **Cancer**, v. 118, n. SUPPL.8, p. 2261–2269, 2012.

BHASIN, S. et al. Testosterone effects on the skeletal muscle. **Testosterone: Action, deficiency, substitution**, v. 3, n. January 2015, 2004.

BIELLENBERG, D. R.; ZETTER, B. R.; PROGRAM, V. B. HHS Public Access. v. 21, n. 4, p. 267–273, 2016.

BOWER, J. E. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. **Nature reviews. Clinical oncology**, v. 11, n. 10, p. 597–609, 2014.

BOWER, J. E.; SCIENCES, B.; CANCER, J. C. HHS Public Access. **Science**, v. 11, n. 10, p. 597–609, 2014.

BROWN, J. M.; ATTARDI, L. D. The role of apoptosis in cancer development and treatment response. **Nature Reviews. Cancer**, v. 5, n. 3, p. 231–237, 2005.

BROWN, L. E.; WEIR, J. P. Accurate Assessment of Muscular Strength and Power JEPonline Journal of Exercise Physiologyonline ASEP Procedures Recommendation ASEP PROCEDURES RECOMMENDATION I: ACCURATE ASSESSMENT OF MUSCULAR STRENGTH AND POWER. **An International Electronic Journal**, v. 4, n. 3, p. 1–21, 2001.

BROŽ, D. K.; ATTARDI, L. D. In vivo analysis of p53 tumor suppressor function using genetically engineered mouse models. **Carcinogenesis**, v. 31, n. 8, p. 1311–1318, 2010.

CADORE, E. L. et al. Echo intensity is associated with skeletal muscle power and cardiovascular performance in elderly men. **Experimental Gerontology**, v. 47, n. 6, p. 473–478, 2012.

CANNATA, D. H.; KIRSCHENBAUM, A.; LEVINE, A. C. Androgen Deprivation Therapy as Primary Treatment for Prostate Cancer. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 2, p. 360–365, 1 fev. 2012.

CARSON, J. A.; HARDEE, J. P.; VANDERVEEN, B. N. The emerging role of skeletal muscle oxidative metabolism as a biological target and cellular regulator

of cancer-induced muscle wasting. **Seminars in Cell and Developmental Biology**, v. 54, p. 53–67, 2016.

CHANG, D. et al. Effect of androgen deprivation therapy on muscle attenuation in men with prostate cancer. **Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology**, v. 58, n. 2, p. 223–228, 2014.

CHEUNG, A. S.; ZAJAC, J. D.; GROSSMANN, M. Muscle and bone effects of androgen deprivation therapy: Current and emerging therapies. **Endocrine-Related Cancer**, v. 21, n. 5, p. R371–R394, 2014.

CICHOWSKI, K.; JACKS, T. NF1 tumor suppressor gene function: Narrowing the GAP. **Cell**, v. 104, n. 4, p. 593–604, 2001.

CICIELSKI, P. É. C. et al. a Resposta Do Lactato Sanguíneo Após O Exercício De Alta Intensidade Não É Dependente Da Capacidade Aeróbia. **Revista da Educação Física/UEM**, v. 19, n. 4, p. 565–572, 2008.

CLARK, O.; CLARK, L. **Capítulo 48: Medicina Baseada em Evidências**. [s.l.: s.n.].

CLEELAND, C. S. et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. **Cancer**, v. 97, n. 11, p. 2919–2925, 2003.

COBO, G. et al. Hypogonadism associated with muscle atrophy, physical inactivity and ESA hyporesponsiveness in men undergoing haemodialysis. **Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia**, v. 37, n. 1, p. 54–60, 2017.

DE LIMA, F. D. et al. Cancer-Related Fatigue and Muscle Quality in Hodgkin's Lymphoma Survivors. **Integrative Cancer Therapies**, n. June, p. 153473541771200, 2017.

DE MARZO, A. M. NIH Public Access. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, n. 4, p. 256–269, 2007.

DEVLIN, E. J.; DENSON, L. A.; WHITFORD, H. S. Cancer Treatment Side Effects: A Meta-analysis of the Relationship Between Response Expectancies and

Experience. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 54, n. 2, p. 245–258.e2, 2017.

DÍAZ, N. et al. Patients' perception of cancer-related fatigue: Results of a survey to assess the impact on their everyday life. **Clinical and Translational Oncology**, v. 10, n. 11, p. 753–757, 2008.

DUTT, S. S.; GAO, A. C. Molecule mechanisms of castration-resistant prostate cancer progression. **Future Oncol.**, v. 5, n. 9, p. 1403–1413, 2009.

DUVAL, P. et al. Caquexia em Pacientes Oncológicos Internados em um Programa de Internação Domiciliar Interdisciplinar Cancer Cachexia in Oncology Patients Hospitalized in an Interdisciplinary. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 56, n. 2, p. 207–212, 2010.

EBEDE, C. C.; JANG, Y.; ESCALANTE, C. P. Cancer-Related Fatigue in Cancer Survivorship. **Medical Clinics of North America**, v. 101, n. 6, p. 1085–1097, 2017.

ENOKA, R. M.; DUCHATEAU, J. Translating fatigue to human performance. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 48, n. 11, p. 2228–2238, 2016.

EVANS, W. J. et al. Cachexia: A new definition. **Clinical Nutrition**, v. 27, n. 6, p. 793–799, 1 dez. 2008.

F, P. LE. Ac ce pt cr t. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 0, n. 1, 2017.

FERRARA, N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. **Endocrine Reviews**, v. 25, n. 4, p. 581–611, 2004.

FOCHT, B. C. et al. Effects of a Group-Mediated Exercise and Dietary Intervention in the Treatment of Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy: Results From the IDEA-P Trial. n. March, p. 1–17, 2018.

FOLEY, K. M.; GELBAND, H.; EDITORS. **Improving palliative care for cancer**. [s.l: s.n.].

GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. **Physiological Reviews**, v. 95, n. 3, p. 727–748, 2015.

GALVÃO, D. A. et al. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: A randomized controlled trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 2, p. 340–347, 2010.

GATENBY, R. A. et al. Cellular adaptations to hypoxia and acidosis during somatic evolution of breast cancer. **British Journal of Cancer**, v. 97, n. 5, p. 646–653, 2007.

GEGECHKORI, N.; HAINES, L.; LIN, J. J. Long-Term and Latent Side Effects of Specific Cancer Types. **Medical Clinics of North America**, v. 101, n. 6, p. 1053–1073, 2017.

GEORGIEVA, E.; IVANOVA, D.; ZHELEV, Z. Mitochondrial Dysfunction and Redox Imbalance as a Diagnostic Marker of “Free Radical Diseases”. **Anticancer Research**, v. 37, n. 10, p. 5373–5381, 2017.

GIOVANNUCCI, E. et al. Diabetes and cancer: A consensus report. **Diabetes Care**, v. 33, n. 7, p. 1674–1685, 2010.

GLEASON, D. F. Histologic Grading of Prostate Cancer : A Perspective. 1992.

GLEASON DF, M. G. Prediction of prognosis for prostatic Staging, adenocarcinoma by combined histological grading and clinical. **J Urol**, v. 111, p. 111:58–64., 1974.

GONZALEZ, B. D. et al. Changes in physical functioning and muscle strength in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a controlled comparison. **Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 5, p. 2201–7, 2016.

GUERON, G.; DE SIERVI, A.; VAZQUEZ, E. Advanced prostate cancer: Reinforcing the strings between inflammation and the metastatic behavior. **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**, v. 15, n. 3, p. 213–221, 2012.

HAAS, G. P. et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. **The Canadian journal of urology**, v. 15, n. 1, p. 3866–3871, 2008.

HARRIS, W. P. et al. Androgen deprivation therapy: Progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. **Nature Clinical Practice Urology**, v. 6, n. 2, p. 76–85, 2009.

HOWLADER, N. et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2014 National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2014 National Cancer Institute. p. 2012–2014, 2017.

IMRAN, A. et al. Role of Molecular Biology in Cancer Treatment : A Review Article. v. 46, n. 11, p. 1475–1485, 2017.

INCA. **Estimativa 2018-Incidência de câncer no Brasil**. [s.l: s.n.].

JANUÁRIO, A. et al. Câncer De Próstata: Métodos De Diagnóstico, Prevenção E Tratamento. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research -BJSCR**, v. 10, n. 3, p. 40–46, 2015.

KGATLE, M. M. et al. Prostate Cancer: Epigenetic Alterations, Risk Factors, and Therapy. **Prostate Cancer**, v. 2016, 2016.

KHATIB, M. N. et al. Ghrelin for the management of cachexia associated with cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2018, n. 2, 2018.

KIM, S. H. et al. The Effect on Bone Outcomes of Home-based Exercise Intervention for Prostate Cancer Survivors Receiving Androgen Deprivation Therapy. **Cancer Nursing**, v. 0, n. 0, p. 1, 2017.

KUMARI, S. et al. Reactive Oxygen Species: A Key Constituent in Cancer Survival. **Biomarker Insights**, v. 13, p. 117727191875539, 2018.

LITWIN, M. S.; TAN, H.-J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. **Jama**, v. 317, n. 24, p. 2532, 2017.

MAN, Y. G. et al. Tumor-infiltrating immune cells promoting tumor invasion and metastasis: Existing theories. **Journal of Cancer**, v. 4, n. 1, p. 84–95, 2013.

MANTOVANI, A. et al. Macrophage polarization: Tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. **Trends in Immunology**, v. 23, n. 11, p. 549–555, 2002.

MANTOVANI, A. et al. Cancer-related inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 436–444, 2008.

MANTOVANI, A.; SICA, A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. **Current Opinion in Immunology**, v. 22, n. 2, p. 231–237, 2010.

MAXIMOV, G. K.; MAXIMOV, K. G. The role of p53 tumor-suppressor protein in apoptosis and cancerogenesis. **Biotechnology and Biotechnological Equipment**, v. 22, n. 2, p. 664–668, 2008.

MICALIZZI, D. S.; MAHESWARAN, S.; HABER, D. A. A conduit to metastasis : circulating tumor cell biology. p. 1827–1840, 2017.

MONTAGNA, E.; LOPES, O. S. Molecular basis of basal cell carcinoma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92, n. 4, p. 517–520, 2017.

NGUYEN, P. L. et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. **European Urology**, v. 67, n. 5, p. 825–836, 2015.

NILSEN, T. S. et al. Effects of strength training on muscle cellular outcomes in prostate cancer patients on androgen deprivation therapy. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 26, n. 9, p. 1026–1035, 2016.

P., C.; F.C., S.; M., S. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. **Endocrine-Related Cancer**, v. 24, n. 12, p. T331–T347, 2017.

PACKER, J. R.; MAITLAND, N. J. The molecular and cellular origin of human prostate cancer. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research**, v. 1863, n. 6, p. 1238–1260, 2016.

REIS, C. et al. Body composition alterations, energy expenditure and fat oxidation in elderly males suffering from prostate cancer, pre and post orchiectomy. **Clinics**, v. 64, n. 8, p. 781–784, 2009.

- ROSSETTI, M. L.; STEINER, J. L.; GORDON, B. S. Androgen-mediated regulation of skeletal muscle protein balance. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 447, p. 35–44, 2017.
- RYBCZYNSKA, A. A. et al. Avenues to molecular imaging of dying cells: Focus on cancer. **Medicinal Research Reviews**, n. February, p. 1–56, 2018.
- SADI, M. V. PSA screening for prostate cancer. **rev Assoc med BrAs**, v. 63, n. 8, p. 722–725, 2017.
- SALIGAN, L. N. et al. The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. **Supportive Care in Cancer**, v. 23, n. 8, p. 2461–2478, 2015.
- SFANOS, K. S.; DE MARZO, A. M. Prostate cancer and inflammation: The evidence. **Histopathology**, v. 60, n. 1, p. 199–215, 2012.
- SHA, F. et al. Biomarkers for cancer-related fatigue and adverse reactions to chemotherapy in lung cancer patients. **Molecular and clinical oncology**, v. 3, n. 1, p. 163–166, 2015.
- SHARMA, S.; ZAPATERO-RODRÍGUEZ, J.; O’KENNEDY, R. Prostate cancer diagnostics: Clinical challenges and the ongoing need for disruptive and effective diagnostic tools. **Biotechnology Advances**, v. 35, n. 2, p. 135–149, 2017.
- SIEFERT, M. LOU. Fatigue, Pain, and Functional Status During Outpatient Chemotherapy. **Oncology Nursing Forum**, v. 37, n. 2, p. E114–E123, 2010.
- SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2017. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 1, p. 7–30, 2017.
- SINGH, S. D.; HENLEY, S. J.; RYERSON, A. B. **Surveillance for Cancer Incidence and Mortality — United States, 2012**. [s.l: s.n.]. v. 63
- SMETS, T. H. E. et al. Pergamon FATIGUE INVENTORY (MFI) PSYCHOMETRIC QUALITIES OF AN INSTRUMENT TO. v. 39, n. 5, p. 315–325, 1995.
- SOYUPEK, F. et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: Effects on hand function. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, v.

26, n. 2, p. 141–146, 2008.

STEWART, EDITED BY B. W.; WILD, C. P. World cancer report 2014. p. 350–352, 2014.

STONE, T. W.; MCPHERSON, M.; GAIL DARLINGTON, L. Obesity and Cancer: Existing and New Hypotheses for a Causal Connection. **EBioMedicine**, v. 30, p. 14–28, 2018.

SWIETACH, P. et al. The chemistry, physiology and pathology of pH in cancer. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 369, n. 1638, p. 20130099–20130099, 2014.

TAKAYAMA, K. The biological and clinical advances of androgen receptor function in age-related diseases and cancer [Review]. **Endocrine Journal**, v. 64, n. 1, p. 1–10, 2017.

TILKI, D. et al. Local treatment for metastatic prostate cancer: A systematic review. **International Journal of Urology**, p. 1–14, 2018.

TONON, T. C. A.; SCHOFFEN, J. P. F. Câncer de Próstata: Uma Revisão da Literatura. **Saúde e Pesquisa**, v. 2, n. 3, p. 403–410, 2009.

TZORTZIS, V. et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: Focus on metabolic complications. **Hormones**, v. 16, n. 2, p. 115–123, 2017.

UCKER, D. S.; LEVINE, J. S. Exploitation of apoptotic regulation in cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. FEB, p. 1–13, 2018.

VIGANO, A. et al. Male hypogonadism associated with advanced cancer: A systematic review. **The Lancet Oncology**, v. 11, n. 7, p. 679–684, 2010.

WANG, X. S. et al. Serum interleukin-6 predicts the development of multiple symptoms at nadir of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Cancer**, v. 113, n. 8, p. 2102–2109, 2008.

WANG, X. S.; WOODRUFF, J. F. Cancer-related and treatment-related fatigue. **Gynecologic Oncology**, v. 136, n. 3, p. 446–452, 2015.

WARDE, P. et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: A randomised, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 378, n. 9809, p. 2104–2111, 2011.

ZIRLIK, K.; DUYSSTER, J. Anti-Angiogenics: Current Situation and Future Perspectives. **Oncology Research and Treatment**, p. 3–8, 2018.

APENDICE A

Anamnese

Nome: _____

DN: __/__/____ Idade: _____

1. Estadiamento (estágio): _____
2. Mês e ano do diagnóstico: _____
3. Idade no diagnóstico da doença:
4. Tipo de tratamento: () Somente quimioterapia
() Somente Radioterapia
() Quimioterapia + Radioterapia
() Tratamento cirúrgico
() Tratamento medicamentoso: _____
() Outros: _____
5. Nº de sessões de quimioterapia: _____ Nº sessões radioterapia: _____
6. Mês e ano do término do tratamento: _____
7. Protocolo utilizado no tratamento quimioterápico: _____
8. Recidiva (a doença voltou): _____
Em caso afirmativo, quanto tempo após o 1º tratamento?

9. Você praticava atividade física antes do diagnóstico do câncer?
Descreva abaixo qual a atividade, frequência semanal e duração do treino.

10. Durante o tratamento, você praticou atividade física? Em caso positivo descreva abaixo qual a atividade, frequência semanal e duração do treino.

11. Você sentiu algum efeito colateral durante o tratamento

- Náusea
- Fadiga
- Alterações sexuais
- Mucosite
- Boca seca
- Nervosismo
- Vômito
- Queda de cabelo
- Insônia
- Ansiedade
- Diarréia
- Depressão
- Perda de apetite
- Coceira

12. Atualmente, você sente efeitos tardios após o tratamento do CP?

- Náusea
- Fadiga
- Alterações sexuais
- Mucosite
- Boca seca
- Nervosismo
- Vômito
- Queda de cabelo
- Insônia
- Ansiedade
- Diarréia
- Depressão
- Perda de apetite
- Coceira

APENDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (GRUPO ADT E N-ADT) - TCLE

Convidamos o senhor a participar do projeto de pesquisa “Avaliação dos Níveis de Força, Qualidade Muscular e Índice de Fadiga de Sobreviventes de Câncer de Próstata Submetidos a Terapia de Privação Androgênica”. Trata-se de uma pesquisa do Centro Universitário de Brasília UniCEUB desenvolvido sob a responsabilidade do pesquisador Sandro Nobre Chaves e orientação do Prof^o Dr. Márcio Rabelo Mota.

O objetivo desta pesquisa é avaliar os efeitos da terapia de privação androgênica nos marcadores de força, qualidade muscular e fadiga. Para isso, o senhor receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo.

A sua participação se dará por meio de 1 visita ao Labocien do UniCEUB para a realização dos procedimentos que serão na seguinte ordem:

- Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Anamnese a respeito do tempo de diagnóstico e tratamento da doença.
- Questionário de avaliação do nível de atividade física IPAQ
- Avaliação Espessura Muscular no Ultrassom após 10 minutos de repouso
- Avaliação da força muscular e fadiga no dinamômetro isocinético de extensão de joelho sendo divididos em 4 séries: A 1^o para aquecimento com 10 repetições a 120^o/s, a 2^a e a 3^a serão de 4 a 60% por segundo e a 4^a serão 30 repetições a 120^o/s

Todos os procedimentos serão realizados no Labocien do UniCEUB. As visitas serão previamente agendadas e terão duração aproximada de 30 a 60 minutos, a depender da visita. O senhor será informado sobre o tempo de duração aproximada de cada dia no momento do agendamento.

Os procedimentos são relativamente simples e bem aceitos por indivíduos da sua faixa etária, porém alguns exigem esforço. Procedimentos similares vêm sendo aplicados com frequência no UniCEUB e na UnB, sem intercorrências. Tratando-se da avaliação de força muscular da perna, é possível que haja algum desconforto. Isso ocorre devido à necessidade de esforço máximo. Este desconforto está relacionado com uma sensação de cansaço local. Entretanto, todos os esforços serão feitos para minimizar eventuais desconfortos.

Se o senhor aceitar participar, estará contribuindo para o avanço da ciência e, assim, futuramente ajudará a proporcionar melhor qualidade de vida para pacientes com câncer de próstata. Além disso, o senhor será beneficiado com a avaliação de composição corporal, da força muscular e da qualidade muscular realizados em equipamentos de alta qualidade. Todas as avaliações serão entregues individualmente.

O senhor pode se recusar a responder qualquer questão ou a participar de qualquer procedimento que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o senhor. Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Todas as despesas que você tiver relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, você poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no UniCEUB podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o senhor tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor, entre em contato com Sandro Nobre Chaves no telefone (61) 99178-5524 ou e-mail: sandronobrec@gmail.com, ou para o Prof^o Dr. Márcio Rabelo Mota no telefone (61) 998111-5759.

As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidas pelo telefone (61) 3966-1200 ou e-mail central.atendimento@uniceub.br, em horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias. Uma via ficará com o pesquisador responsável e a outra com o senhor.

Nome / assinatura

Márcio Rabelo Mota
Pesquisador Responsável

APENDICE C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (GRUPO CONTROLE) - TCLE

Convidamos o senhor a participar do projeto de pesquisa “Avaliação dos Níveis de Força, Qualidade Muscular e Índice de Fadiga de Sobreviventes de Câncer de Próstata Submetidos a Terapia de Privação Androgênica”. Trata-se de uma pesquisa do Centro Universitário de Brasília UniCEUB desenvolvido sob a responsabilidade do pesquisador Sandro Nobre Chaves e orientação do Prof^o Dr. Márcio Rabelo Mota.

O objetivo desta pesquisa é avaliar os efeitos da terapia de privação androgênica nos marcadores de força, qualidade muscular e fadiga. Para isso, o senhor receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo.

A sua participação se dará por meio de 1 visita ao Labocien do UniCEUB para a realização dos procedimentos que serão na seguinte ordem:

- Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Questionário de avaliação do nível de atividade física IPAQ
- Avaliação Espessura Muscular no Ultrassom após 10 minutos de repouso
- Avaliação da força muscular e fadiga no dinamômetro isocinético de extensão de joelho sendo divididos em 4 séries: A 1^o para aquecimento com 10 repetições a 120^o/s, a 2^a e a 3^a serão de 4 a 60% por segundo e a 4^a serão 30 repetições a 120^o/s

Todos os procedimentos serão realizados no Labocien do UniCEUB. As visitas serão previamente agendadas e terão duração aproximada de 30 a 60 minutos, a depender da visita. O senhor será informado sobre o tempo de duração aproximada de cada dia no momento do agendamento.

Os procedimentos são relativamente simples e bem aceitos por indivíduos da sua faixa etária, porém alguns exigem esforço. Procedimentos similares vêm sendo aplicados com frequência no UniCEUB e na UnB, sem intercorrências. Tratando-se da avaliação de força muscular da perna, é possível que haja algum desconforto. Isso ocorre devido à necessidade de esforço máximo. Este desconforto está relacionado com uma sensação de cansaço local. Entretanto, todos os esforços serão feitos para minimizar eventuais desconfortos.

Se o senhor aceitar participar, estará contribuindo para o avanço da ciência e, assim, futuramente ajudará a proporcionar melhor qualidade de vida para pacientes com câncer de próstata. Além disso, o senhor será beneficiado com a

avaliação de composição corporal, da força muscular e da qualidade muscular realizados em equipamentos de alta qualidade. Todas as avaliações serão entregues individualmente.

O senhor pode se recusar a responder qualquer questão ou a participar de qualquer procedimento que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o senhor. Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Todas as despesas que você tiver relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, você poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no UniCEUB podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o senhor tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor, entre em contato com Sandro Nobre Chaves no telefone (61) 99178-5524 ou e-mail: sandronobrec@gmail.com, ou para o Prof^o Dr. Márcio Rabelo Mota no telefone (61) 998111-5759.

As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidas pelo telefone (61) 3966-1200 ou e-mail central.atendimento@uniceub.br, em horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias. Uma via ficará com o pesquisador responsável e a outra com o senhor.

Nome / assinatura

Márcio Rabelo Mota
Pesquisador Responsável

ANEXO I

Questionário Internacional de Atividade Física - IPAQ (Versão curta)

Nome: _____

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

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

Para responder as questões lembre que:

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

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

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

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

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

horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar volei recreativo,

carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**).

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

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

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

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

horas: _____ Minutos: _____

ANEXO II

Inventário Multidimensional de Fadiga

(Versão brasileira do MFI)

Instruções:

Com base nas seguintes declarações, gostaríamos de ter uma idéia de como você tem se sentido **ultimamente**.

Vejamos, por exemplo, a afirmação:

"SINTO-ME DESCONTRAÍDO/A (À VONTADE)"

Se você acha que esta afirmação é **inteiramente verdadeira** e que você tem realmente se sentido descontraído/a ultimamente, coloque um X (x) no quadrado mais à esquerda, como a seguir:

sim, é verdade 1 2 3 4 5 **não, não é verdade**

Quanto mais **discordar** da afirmação, mais o X (x) deverá ser colocado na direção de "não, não é verdade". Não deixe em branco nenhuma afirmação e coloque apenas um X (x) em um único quadrado para cada afirmação.

1	Sinto-me em forma.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
2	Fisicamente, me sinto capaz de fazer poucas coisas.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
3	Sinto-me muito ativo/a.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
4	Tenho vontade de fazer todo o tipo de coisas agradáveis.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
5	Sinto-me cansado/a.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
6	Acho que faço muitas coisas num dia.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
7	Quando estou fazendo alguma coisa, consigo concentrar-me no que estou fazendo.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade

8	Fisicamente, agüento muita coisa.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
9	Detesto ter coisas para fazer.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
10	Acho que faço muito pouca coisa num dia.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
11	Consigo me concentrar bem.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
12	Estou descansado/a.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
13	Tenho que em esforcar muito para me concentrar nas coisas.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
14	Fisicamente, sinto-me em más condições.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
15	Tenho muitos planos.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
16	Canso-me facilmente.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
17	Consigo fazer pouca coisa.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
18	Não tenho vontade de fazer nada.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
19	Distraio-me facilmente.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
20	Fisicamente, sinto-me em excelente condição.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade

Muito obrigado pela sua colaboração

ANEXO III

PARECER DE APROVAÇÃO CEP-UnICEUB

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos Níveis de Força, Qualidade Muscular e Índice de Fadiga em Sobreviventes de Câncer de Próstata Submetidos a Terapia de Privação Androgênica

Pesquisador: Márcio Rabelo Mota

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 82768518.2.0000.0023

Instituição Proponente: Centro Universitário de Brasília - UNICEUB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.604.755

Apresentação do Projeto:

Resumo do projeto:

- Tipo do estudo: estudo experimental
- Descrição dos participantes: "serão selecionados a participar do estudo 60 indivíduos do sexo masculino divididos em 3 grupos, sendo 20 indivíduos sobreviventes de CP, 20 indivíduos sobreviventes de CP que fazem a ADT e 20 indivíduos saudáveis, sendo o ultimo denominado grupo controle."
- Formas de recrutamento dos participantes: Não foi informado na primeira versão. Na segunda versão, foi apresentado que "os voluntários serão selecionados através de divulgação de panfletos e folders em hospitais e redes sociais do DF".
- Tipo de instituição onde será realizado o estudo: não informado no projeto de primeira versão. Na segunda versão consta um Termo de Aceite Institucional assinado.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o projeto, o objetivo geral contempla "analisar a força, fadiga e qualidade muscular de sobreviventes de câncer de próstata submetidos a ADT, não-submetidos à ADT e indivíduos saudáveis pareados pela idade e nível de atividade física".

Quanto aos objetivos específicos, os pesquisadores pretendem: "comparar o Torque específico entre os Grupos CP-ADT, CP e controle; e identificar os efeitos provenientes do CP-ADT ou

Endereço: SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar

Bairro: Setor Universitário

CEP: 70.790-075

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3966-1511

E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

Continuação do Parecer: 2.604.755

unicamente do CP nos marcadores de qualidade muscular, índice de fadiga e composição corporal dos sobreviventes".

Em relação a primeira versão não houve questionamentos neste item.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores ao relatarem os riscos apresentam que "os voluntários selecionados após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão serão submetidos inicialmente à um teste fadiga no isocinético. Portanto terão suas funções fisiológicas alteradas, como elevação da frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, nível de lactato sanguíneo. Em virtude disso, será realizada uma seleção criteriosa dos voluntários, a fim de se reduzir os possíveis riscos, além da presença de um socorrista pronto a atender qualquer ocorrido, fornecido pelo próprio UniCEUB, posto que esse profissional já se encontra em serviço neste referido centro universitário."

Ao apresentarem os benefícios, os pesquisadores acreditam que "os participantes que fizerem parte do estudo ganharão uma avaliação de composição corporal no DXA, além da avaliação da qualidade muscular e do índice de fadiga."

Em relação a primeira versão não houve questionamentos neste item.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresenta relevância acadêmica e social da pesquisa. Nele não foram identificados problemas éticos.

O cronograma foi apresentado e a coleta de dados está prevista para ser realizada após a aprovação do Comitê de Ética.

O currículo do pesquisador responsável está disponível na Plataforma Lattes.

O procedimento de coleta de dados foi apresentado.

Em relação a primeira versão não houve questionamentos neste item.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos considerados:

- Folha de Rosto (FR): foi apresentada e nela constam as informações da pesquisa, do pesquisador responsável e da instituição proponente;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE): foi apresentado e nele constam as informações necessárias, entretanto, entende-se que o mesmo não poderá ser utilizado para o grupo controle, uma vez que tem em seus procedimentos "Anamnese a respeito do tempo de diagnóstico e tratamento da doença"
- Termo de Aceite Institucional: não apresentado na primeira versão. Na segunda versão foi

Endereço: SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar

Bairro: Setor Universitário

CEP: 70.790-075

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3966-1511

E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB**



Continuação do Parecer: 2.604.755

apresentado o Termo assinado;

- Carta de anuência de setores do UniCEUB: não apresentada na primeira versão. Na segunda versão foi apresentada Carta assinada.

Recomendações:

O CEP-UniCEUB ressalta a necessidade de desenvolvimento da pesquisa, de acordo com o protocolo avaliado e aprovado, bem como, atenção às diretrizes éticas nacionais quanto aos incisos XI.1 e XI.2 da Resolução nº 466/12 CNS/MS concernentes às responsabilidades do pesquisador no desenvolvimento do projeto:

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

- c) desenvolver o projeto conforme delineado;
- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Observação: O envio de relatórios deverá ocorrer pela Plataforma Brasil, por meio de notificação de evento. O modelo do relatório encontra-se disponível na página do UniCEUB

http://www.uniceub.br/instituicao/pesquisa/ins030_pesquisacomitebio.aspx, em Relatório de Finalização e Acompanhamento de Pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as solicitações apresentadas na primeira versão foram atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo aprovado ad referendum pelo CEP-UniCEUB, com parecer N° 2.604.733/18, tendo sido homologado pela coordenação em 17 de abril de 2018.

Endereço: SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar
Bairro: Setor Universitário **CEP:** 70.790-075
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3966-1511 **E-mail:** cep.uniceub@uniceub.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB**



Continuação do Parecer: 2.604.755

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1061775.pdf	27/03/2018 20:29:24		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEPCEUB.docx	27/03/2018 20:29:05	Márcio Rabelo Mota	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Ins.pdf	27/03/2018 20:28:08	Márcio Rabelo Mota	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Aceite_Ins.pdf	27/03/2018 20:27:32	Márcio Rabelo Mota	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PROS.docx	27/03/2018 20:24:06	Márcio Rabelo Mota	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CON.docx	27/03/2018 20:23:50	Márcio Rabelo Mota	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	29/01/2018 07:27:10	Márcio Rabelo Mota	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 17 de Abril de 2018

Assinado por:
Marília de Queiroz Dias Jacome
(Coordenador)

Endereço: SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar
Bairro: Setor Universitário **CEP:** 70.790-075
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3966-1511 **E-mail:** cep.uniceub@uniceub.br