

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO
FIGUEIRA
FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE

**A EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D
EM ALTA DOSE NO CONTROLE DA DOR, FADIGA E
QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CÂNCER
DE PRÓSTATA METASTÁTICO: ESTUDO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

RECIFE

2022

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO
FIGUEIRA
FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE

A EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D
EM ALTA DOSE NO CONTROLE DA DOR, FADIGA E
QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CÂNCER DE
PRÓSTATA METASTÁTICO: ESTUDO CLÍNICO
RANDOMIZADO

Projeto de pesquisa apresentado ao Comitê Institucional de
Bolsas de Iniciação Científica do IMIP como proposta
para ingresso no Programa Institucional
de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC CNPq/IMIP) 2022.

Candidato: Bernardo Ferreira de Vasconcelos Hartmann

Orientador: Ligia Cristina Câmara Cunha

RECIFE

2022

Orientadora

Ligia Cristina Câmara Cunha

Diretora de Pesquisa do IMIP; Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal de São Paulo (2008); Especialista em Cardiologia pela Universidade Federal de São Paulo (2008); Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (2019)

Telefone: (11) 99734-7401. E-mail: ligia.camara@imip.org.br

Co-orientadoras

Andrea Lopes Ponte de Souza

Médica Oncologista do IMIP; Membro do LACOG-GU; Residência médica em Oncologia Clínica pelo Instituto Nacional de Câncer - RJ (2009); Residência médica em Clínica Médica pelo Hospital Universitário João de Barros Barreto-PA (2005); Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará (2002); Tutora do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

Telefone: (81) 99338-8000. E-mail: andrealopesps@gmail.com

Danielle Menor Vasconcelos

Coordenadora do Centro de Pesquisa Clínica do IMIP; Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco (2000); Mestre em Biologia Animal pela UFPE (2003); Doutora em Oceanografia / UFPE, em colaboração com o Instituto de Senckenberg - Alemanha (2008)

Telefone: (81) 99239-7318. E-mail: danielle.menor@imip.org.br

Autor

Bernardo Ferreira de Vasconcelos Hartmann

Acadêmico da graduação em Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

Telefone: (81) 99187-7244. E-mail: bernardofvh@gmail.com

Estudantes Colaboradores

Daniela Ferreira Lima

Acadêmico da graduação em Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

Telefone: (81) 999266621. E-mail: adanyelalima@gmail.com

José Luis Perez Rodriguez Neto

Acadêmico da graduação em Medicina na Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

Telefone: (81) 99120-1737. E-mail: jlperozn@gmail.com

Maria Laura Moura de Oliveira Felix

Acadêmica da graduação em Medicina na Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)
Telefone: (81) 99693-4705. E-mail: maria.laura.felix@hotmail.com

Rafael Mesquita de Carvalho Lisboa

Acadêmico da graduação em Medicina na Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)
Telefone: (81) 99355-6052. E-mail: rafamesquita13@gmail.com

Saulo Paz de Freitas Domingos Filho

Acadêmico da graduação em Medicina na Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)
Telefone: (81) 99146-2366. Email: saulo-filho12@hotmail.com

Túlio Macêdo Cutrim Tavares

Acadêmico da graduação em Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)
Telefone: (81) 99764-5626. E-mail: tuliocutrim08@gmail.com

Instituição

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP

RESUMO

O câncer de próstata representa 29% dos diagnósticos de câncer no país, sendo o tipo mais comum da doença na população masculina. A metástase óssea ocorre em 65-80% dos pacientes com câncer de próstata avançado e suas principais complicações incluem dor, diminuição do estado de desempenho e diminuição da qualidade de vida (QV), bem como eventos relacionados ao esquelético (SREs). Estudo sueco multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, comprovou o benefício da vitamina D3 nos pacientes com diagnóstico de câncer avançado admitidos para o cuidado paliativo. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da suplementação com vitamina D em alta dose no controle da dor, fadiga e qualidade de vida em pacientes com câncer de próstata metastático. **Métodos:** Será realizado um estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado, duplo-cego, de acordo com as recomendações do *SPIRIT 2013 Statement*, que avaliará duas estratégias de suplementação de vitamina D (400 UI/dia versus 7.000 UI/dia) no controle da dor, fadiga e qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de câncer de próstata metastático recebendo terapia de privação androgênica, com ou sem quimioterapia. O tamanho amostral será de 244 pacientes, sendo 122 em cada grupo. Todos os pacientes receberão concomitantemente à suplementação de vitamina D, 500 mg de carbonato de cálcio, 120 mcg vitamina K₂ e 500mg magnésio dimalato. A via de administração será oral, as cápsulas serão manipuladas e terão as mesmas características físicas, impossibilitando a identificação da dosagem alocada. A suplementação será mantida por 6 meses ou até o aparecimento de toxicidade limitante (hipercalcemia e hipercalciúria). O tratamento será suspenso se o nível sérico de vitamina D ultrapassar 100 mg/dl e/ou o nível sérico de cálcio ultrapassar 10,4 mg/mL e/ou a excreção urinária de cálcio superar 4mg/kg/24h. **Aspectos éticos:** O projeto deste estudo será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (CEP - IMIP). O estudo atenderá às recomendações para pesquisa envolvendo seres humanos, de acordo com a Resolução 466/2012, e os pacientes assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Serão respeitados os princípios de sigilo e de confidencialidade segundo a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD).

Palavras-chave: Câncer de próstata; vitamina D; metástase óssea; dor; fadiga; qualidade de vida.

SUMÁRIO

	Página
I. INTRODUÇÃO	1
II. JUSTIFICATIVA	2
III. OBJETIVOS	2
3.1. Objetivo geral	2
3.2. Objetivos específicos	3
IV. MÉTODOS	3
4.1. Desenho do estudo	3
4.2. Local do estudo	3
4.3. Período do estudo	3
4.4. Amostra do estudo	3
4.5. Critérios de elegibilidade	3
4.6. Randomização	4
4.7. Desfechos	4
4.8. Coleta de dados	5
4.9. Variáveis de análise	6
4.10. Gerenciamento de dados	6
4.11. Análise estatística	6
4.12. Aspectos éticos	7
V. ORÇAMENTO	7
VI. CRONOGRAMA	8
VII. REFERÊNCIAS	9
VIII. APÊNDICES	12
8.1. Apêndice 1	12
8.2. Apêndice 2	12
8.3. Apêndice 3	15
8.4. Apêndice 4	16
8.5. Apêndice 5	19
8.6. Apêndice 6	22
8.7. Apêndice 7	28

I. INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é o segundo tipo mais comum de câncer e a quinta causa mais comum de morte relacionada ao câncer em homens no mundo¹. Excluindo os tumores de pele não melanoma, o câncer de próstata ocupa a primeira posição em todas as regiões brasileiras, com um risco estimado de 72,35/100 mil na Região Nordeste; de 65,29/100 mil na Região Centro-Oeste; de 63,94/100 mil na Região Sudeste; de 62,00/100 mil na Região Sul; e de 29,39/100 mil na Região Norte^{2,3}. Em Pernambuco, a incidência é de 56,58/100 mil e em Recife 52,39/100 mil^{2,3}.

Apesar da etiologia ainda não completamente elucidada, vários fatores epigenéticos e mutações somáticas promovem o desenvolvimento do CaP¹. Idade avançada, história familiar da doença, indivíduos negros, mutações genéticas e condições, como a síndrome de *Lynch*, são considerados fatores de risco estabelecidos¹. Alguns fatores ambientais e de estilo de vida, como hábitos alimentares e obesidade estão associados ao aumento do risco de câncer de próstata avançado^{1,2,3}.

A base do tratamento do câncer de próstata metastático é a terapia de privação androgênica (TPA) realizada pela administração de medicamentos, a castração química, ou através da orquiectomia bilateral⁴.

A metástase óssea ocorre em 65-80% dos pacientes com câncer de próstata avançado, sendo a principal causa de dor em pacientes com câncer. O tempo observado entre o diagnóstico de CaP e metástase óssea é cerca de 17,4 meses⁵.

Complicações de metástases ósseas incluem dor, diminuição do estado de desempenho e diminuição da qualidade de vida (QV), bem como eventos relacionados ao esquelético (SREs), que são definidos como a necessidade de radiação e/ou cirurgia para osso, fraturas patológicas, compressão da medula espinhal e hipercalcemia de malignidade⁵.

A dor óssea é um sintoma comum em pacientes com câncer de próstata, dado o fato da alta incidência de metástases para este sítio⁶. Tipicamente, a dor guarda relação com o estágio da doença, podendo aparecer de forma intermitente nos casos iniciais e, com o avanço da neoplasia, se tornarem mais constantes e de maior intensidade. São características particulares da dor a intensificação durante o movimento e durante a noite. Pode ainda ser acompanhada por febre^{6,7}. A abordagem de primeira linha se dá através de radioterapia externa ou sistêmica, a depender da extensão acometida. Entretanto, para todos os pacientes também está indicado o emprego de analgésicos, de

modo a proporcionar alívio rápido da dor. As drogas a serem utilizadas devem seguir a escada analgésica da OMS. Em conjunto, para os casos de dor refratária, podem ser empregadas terapias adjuvantes, como corticoesteróides e anticonvulsivantes⁷.

A vitamina D é um hormônio esteróide importante para o metabolismo do cálcio e a manutenção da saúde óssea. É produzida de forma endógena nos tecidos cutâneos após a exposição solar, bem como obtida pela ingestão de alimentos específicos ou por suplementação. Nos seres humanos, apenas 10% a 20% da vitamina D necessária à adequada função do organismo provém da dieta, sendo os 80-90% restantes sintetizados endogenamente após exposição à radiação ultravioleta B^{8,9}.

Estudo sueco multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, comprovou o benefício da vitamina D3 nos pacientes com diagnóstico de câncer avançado admitidos para o cuidado paliativo. Foram incluídos 244 pacientes e aqueles submetidos à suplementação de colecalciferol na dose de 4.000 UI durante 12 semanas, apresentaram menos fadiga e melhor controle de dor, este caracterizado por menor aumento do uso de opióides, quando comparado ao placebo¹⁰.

II. JUSTIFICATIVA

O câncer de próstata é um problema de saúde pública, responsável pela segunda causa de morte entre homens no Brasil. Estudos experimentais e em condições crônicas como diabetes, asma e artrite reumatoide, demonstraram que a deficiência de vitamina D está associado ao aumento da inflamação e a exacerbação da resposta imunológica, sugerindo um papel imunomodulador da vitamina D, pacientes adultos com câncer sob cuidados paliativos que receberam suplementação de vitamina D demonstraram impacto na qualidade de vida, como melhora do controle da dor e redução da fadiga^{8,10}.

Apesar das recomendações da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e da prática clínica habitual para suplementação de vitamina D, ainda não há consenso sobre qual a melhor dose para suplementação e nem o seu efeito na qualidade de vida em pacientes com câncer de próstata.

III. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Avaliar a eficácia da suplementação com vitamina D em alta dose no controle da dor, fadiga e qualidade de vida em pacientes com câncer de próstata metastático.

3.2. Objetivos específicos

1. Avaliar o efeito da suplementação com vitamina D em altas doses no controle da dor e consumo de opioide em pacientes com câncer de próstata metastático;
2. Avaliar o resultado da suplementação com vitamina D em altas doses no melhora da fadiga em pacientes com câncer de próstata metastático;
3. Analisar o impacto da suplementação com vitamina D em altas doses na qualidade de vida em pacientes com câncer de próstata metastático;
4. Melhorar a linha de cuidado do paciente com câncer de próstata.

IV. MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

Trata-se de estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado, duplo-cego para avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D no controle da dor, fadiga e qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de câncer de próstata metastático recebendo terapia de privação androgênica, com ou sem quimioterapia. O referido projeto está vinculado ao projeto âncora “*Projeto binômio cuidar e educar e a sua importância no controle da dor, nutrição e qualidade de vida em pacientes com câncer de próstata metastático*” e segue as recomendações do *SPIRIT 2013 Statement*.

4.2. Local de estudo

O estudo será realizado no ambulatório de Oncologia Clínica e Oncogeriatría do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP.

4.3. Período do estudo

O estudo será realizado no período de setembro de 2022 a agosto de 2023.

4.4. Amostra do estudo

O tamanho amostral será de 244 pacientes, sendo 122 em cada grupo.

4.5. Critérios de elegibilidade

4.5.1. Critérios de inclusão

1. Diagnóstico de câncer de próstata metastático confirmado por histologia, em tratamento de privação de androgênios, com ou sem quimioterapia associada;
2. Nível sérico de vitamina D menor que 50 ng/mL.

4.5.2. Critérios de exclusão

1. Taxa de filtração glomerular < 30 mL/h;

2. Histórico de nefrolitíase, sarcoidose e/ou hiperparatiroidismo primário;
3. Uso de uma das seguintes medicações: vitamina D > 400 UI/dia, digoxina ou diuréticos tiazídicos;
4. Hipersensibilidade às vitaminas suplementadas ao estudo;
5. Déficit cognitivo com incapacidade intelectual para responder aos questionários;
6. Participação em outro estudo de intervenção.

4.6. Randomização

Os pacientes serão randomizados na proporção 1:1 para o grupo tratamento ou controle através de envelopes opacos que serão abertos após o paciente ser incluído na pesquisa. A randomização será estratificada pela presença de metástase (sim ou não), hormônio sensibilidade (sim ou não), *Escore Gleason* (≤ 7 ou ≥ 8) e o *status* de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Após triagem do paciente e assinatura do termo de consentimento livre esclarecido, o farmacêutico será comunicado e realizará a randomização e dispensará o tratamento para um dos seguintes grupos:

1. Grupo tratamento: receberão uma cápsula de vitamina D na dose de 7.000 UI/dia.
2. Grupo controle: receberão uma cápsula de vitamina D na dose de 400 UI/dia.

A via de administração será oral, as cápsulas serão manipuladas e terão as mesmas características físicas, impossibilitando a identificação da dosagem alocada.

Todos os pacientes receberão concomitantemente à suplementação de vitamina D, 500 mg de carbonato de cálcio, 120 mcg vitamina K₂ e 500mg magnésio dimalato. A vitamina D será mantida por 6 meses ou até o aparecimento de toxicidade limitante (hipercalcemia e hipercalcúria). Para monitorar e evitar a toxicidade pela vitamina D, dosagens séricas de creatinina e cálcio na amostra sanguínea e urinária (urina de 24 horas) serão realizadas em 3 e 6 meses. O tratamento será suspenso se o nível sérico de vitamina D ultrapassar 100 mg/dl e/ou o nível sérico de cálcio ultrapassar 10,4 mg/mL e/ou a excreção urinária de cálcio superar 4mg/kg/24h.

A suplementação de vitamina D recomendada varia de 400 a 20.000 UI/dia com nível tolerável de ingestão de 4.000 UI a 10.000 UI¹¹⁻¹⁷. A suplementação de vitamina D em adultos saudáveis com doses 10.000 UI/dia não apresentou diferença na ocorrência de desfechos de segurança quando comparado às doses de 400 e 4.000 UI/dia¹⁷.

4.7. Desfechos

4.7.1. Desfecho primário: Diferença média do escore de dor mensurado pelo Breve Inventário de Dor entre os grupos e entre as visitas de seguimento.

4.7.2. Desfechos secundários:

1. Diferença média da pontuação dos questionários de qualidade de vida entre os grupos e entre as visitas de seguimento;
2. Diferença média da pontuação dos questionários de fadiga entre os grupos e entre as visitas de seguimento;
3. Dose média diária do consumo de opioide entre as visitas de seguimento;
4. Tempo para progressão da dor e uso crônico de opioide;
5. Tempo para ocorrência de evento ósseo relacionado ao esqueleto (fratura patológica, necessidade de tratamento irradiante, cirurgia óssea e/ou síndrome de compressão medular);
6. Tempo para progressão sintomática da doença;
7. Tempo para início da quimioterapia citotóxica;
8. Tempo de hormônio sensibilidade (Início do bloqueio androgênico até a primeira elevação do PSA).

4.8. Coleta de dados

Os dados serão coletados pelo pesquisador e colaboradores a partir de informações dos prontuários e dos questionários aplicados aos pacientes.

A coleta de dados seguirá cronograma pré-determinado pelos pesquisadores (Apêndice 1).

Variáveis clínicas, radiológicas e epidemiológicas serão coletadas pela análise do prontuário. Os exames laboratoriais (hemograma, fosfatase alcalina, ionograma, PSA, vitamina D, vitamina B12, glicemia, TGO, TGP, gama GT, testosterona, PCR, HDL, LDL, TSH, paratormônio (PTH), excreção urinária de cálcio, ácido fólico, ferritina) serão coletados na avaliação basal e a cada três meses até o término da suplementação com 6 meses.

Os questionários para avaliação da dor (Inventário breve de dor¹⁸), qualidade de vida (EQ-5D-5L¹⁹ e *Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate*²⁰), e fadiga (*Functional Assessment of Cancer Therapy - Fatigue*²¹) serão aplicados na avaliação basal e a cada três meses até o término do cronograma de visitas com 9 meses (Apêndices 2, 3, 4 e 5).

4.9. Variáveis de análise

1. Tipo tumoral: Variável qualitativa nominal;
2. ECOG: Variável qualitativa ordinal;
3. Estadiamento no momento do diagnóstico: Variável qualitativa ordinal;
4. Localização das metástases: Variável qualitativa nominal;
5. Incidência de metástases ósseas líticas e volumosas linfonodomegalias intra-abdominais: Variável qualitativa nominal;
6. Tempo de hormônio sensibilidade: Variável quantitativa contínua;
7. Tempo de duplicação do PSA: Variável quantitativa contínua;
8. Tipo de tratamento na primeira progressão: Variável qualitativa nominal;
9. Uso imediato de quimioterapia com Taxane: Variável qualitativa nominal;
10. Tempo para a primeira quimioterapia e duração: Variável quantitativa contínua;
11. Exames laboratoriais (Hemograma, Fosfatase Alcalina, Ionograma, PSA, Vitamina D, Vitamina B12, Glicemia, TGO, TGP, Gama GT, Testosterona, PCR, HDL, LDL, TSH, Paratormônio (PTH), Excreção urinária de Cálcio, Ácido Fólico, Ferritina): Variáveis quantitativas contínuas;
12. Questionários (Inventário Breve de Dor, EQ-5D-5L, *Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate (FACT-P)* e *Functional Assessment of Cancer Therapy - Fatigue (FACT-F)*): Variáveis quantitativas contínuas.

4.10. Gerenciamento dos dados

Os dados coletados serão registrados usando formulários eletrônicos do *Research Electronic Data Capture* (REDCap®, EUA). Os arquivos eletrônicos serão arquivados em um ambiente seguro e controlado para manter a confidencialidade. Os documentos eletrônicos são controlados com proteção por senha. O coordenador será responsável pela auditoria e qualidade dos dados.

4.11. Análise estatística

Considerando em pacientes com câncer de próstata metastático a ocorrência de dor moderada a intensa de 32%²² e a hipótese de que a suplementação com vitamina D em doses altas promova redução absoluta da dor em 50% em comparação ao tratamento padrão, com um poder estatístico de 80% e alfa de 5% e considerando-se eventuais perdas em 10%, o tamanho amostral será de 244 pacientes, sendo 122 em cada grupo.

A análise de dados será realizada com base na intenção de tratamento. As estatísticas serão utilizadas para descrever os dados clínicos e apresentadas como média \pm desvio padrão (DP), mediana com intervalo interquartil (IQR) ou porcentagens, conforme apropriado. A análise qui quadrada com teste exato de *Fisher* (quando apropriado) e teste t de *Student* (teste U de *Mann Whitney* para distribuições não normais) será realizada para comparar os dados entre o grupo de tratamento e o grupo de controle com importância estatística declarada para valores de probabilidade de 0,05 ou menos.

4.12. Aspectos éticos

O projeto deste estudo será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (CEP - IMIP).

O estudo atenderá às recomendações para pesquisa envolvendo seres humanos, de acordo com a Resolução 466/2012, e os pacientes serão convidados e esclarecidos sobre os objetivos, benefícios e riscos e, se de acordo em participar, voluntariamente, assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 6).

Serão respeitados os princípios de sigilo e de confidencialidade segundo a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD) (Apêndice 7). As informações obtidas dos prontuários dos pacientes serão tratadas como dados confidenciais, mantidas em locais de acesso restrito e o anonimato será garantido. Declaramos que não há nenhum conflito de interesse.

4.12.1. Avaliação dos riscos e benefícios

Os possíveis benefícios do estudo são a melhora da qualidade de vida com diminuição da dor e fadiga. Quanto aos riscos do estudo, durante a aplicação de questionário poderá haver constrangimento em algumas questões e risco de exposição dos dados coletados. Porém a equipe do estudo será treinada para não divulgar nenhuma informação confidencial e para evitar o constrangimento do participante da pesquisa. O paciente pode decidir responder ou não o questionário, sem prejuízo no seu acompanhamento e participação no estudo.

V. ORÇAMENTO

O custo da suplementação será financiado pela farmácia de manipulação Roval.

Material de consumo	Quantidade	Preço unitário	Preço total
Resma de papel A4	03	R\$21,00	R\$63,00

Pen drive	01	R\$35,00	R\$35,00
Pasta	03	R\$4,00	R\$12,00
Subtotal			RS110,00
Serviços	Quantidade	Preço unitário	Preço total
Pôster	02	R\$35,00	R\$70,00
Encadernação	03	R\$5,00	R\$15,00
Tradução e Publicação do artigo	01	R\$2.000,00	R\$2.000,00
Subtotal			RS2.085,00
Custo total do projeto			RS2.195,00

VI. CRONOGRAMA

Atividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa	X											
Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa		X										
Revisão da literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Coleta e construção do banco de dados			X	X	X	X	X					
Análise de dados								X	X	X		
Redação de artigo									X	X	X	
Apresentação do trabalho na jornada estudantil da FPS												X
Submissão do artigo a revista indexada												X

* O mês 1 corresponde a maio de 2022.

VII. REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
3. Silva GA, Jardim BC, Ferreira VM, Leite Junger WL, Girianelli VR. Mortalidade por câncer nas capitais e no interior do Brasil: uma análise de quatro décadas. *Rev Saude Publica*. 2020;54:126. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/PfkS96GKSxyGw4XBnyLm3DG/?format=pdf&lang=pt>
4. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, Hetherington J, Hoskin PJ, Jones RJ, Laing R, Lester JF, McLaren D, Parker CC, Parmar MKB, Ritchie AWS, Russell JM, Strebel RT, Thalmann GN, Mason MD, Sydes MR. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol*. 2015 Jun;67(6):1028-1038. doi: 10.1016/j.eururo.2014.09.032. Epub 2014 Oct 6. PMID: 25301760.
5. He L, Fang H, Chen C, Wu Y, Wang Y, Ge H, Wang L, Wan Y, He H. Metastatic castration-resistant prostate cancer: Academic insights and perspectives through bibliometric analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Apr;99(15):e19760. doi: 10.1097/MD.00000000000019760. PMID: 32282738; PMCID: PMC7220391.
6. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001 Jun;27(3):165-76. doi: 10.1053/ctrv.2000.0210. PMID: 11417967.
7. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wordliczek J. Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov

- 30;20(23):6047. doi: 10.3390/ijms20236047. PMID: 31801267; PMCID: PMC6928918.
8. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):813-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21353695; PMCID: PMC3090685.
 9. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553. PMID: 17634462.
 10. Helde Frankling M, Klasson C, Sandberg C, Nordström M, Warnqvist A, Bergqvist J, Bergman P, Björkhem-Bergman L. 'Palliative-D'-Vitamin D Supplementation to Palliative Cancer Patients: A Double Blind, Randomized Placebo-Controlled Multicenter Trial. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 23;13(15):3707. doi: 10.3390/cancers13153707. PMID: 34359609; PMCID: PMC8345220.
 11. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*. 2018 Nov 3;10(11):1656. doi: 10.3390/nu10111656. PMID: 30400332; PMCID: PMC6266123.
 12. Martínez-Alonso M, Dusso A, Ariza G, Nabal M. Vitamin D deficiency and its association with fatigue and quality of life in advanced cancer patients under palliative care: A cross-sectional study. *Palliat Med*. 2016 Jan;30(1):89-96. doi: 10.1177/0269216315601954. Epub 2015 Aug 27. PMID: 26315460.
 13. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 21796828.
 14. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, Atkinson SA, Josse RG, Feldman S, Kline GA, Rosen C; Guidelines Committee of the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ*. 2010 Sep 7;182(12):E610-8. doi: 10.1503/cmaj.080663. Epub 2010 Jul 12. PMID: 20624868; PMCID: PMC2934850.

15. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr*. 2001 Feb;73(2):288-94. doi: 10.1093/ajcn/73.2.288. PMID: 11157326.
16. Rooney MR, Harnack L, Michos ED, Ogilvie RP, Sempos CT, Lutsey PL. Trends in Use of High-Dose Vitamin D Supplements Exceeding 1000 or 4000 International Units Daily, 1999-2014. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2448-2450. doi: 10.1001/jama.2017.4392. PMID: 28632857; PMCID: PMC5587346.
17. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Raymond DA, Hanley DA, Boyd SK. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Aug 27;322(8):736-745. doi: 10.1001/jama.2019.11889. Erratum in: *JAMA*. 2019 Nov 19;322(19):1925. PMID: 31454046; PMCID: PMC6714464.
18. Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer*. 2011 Apr;19(4):505-11. doi: 10.1007/s00520-010-0844-7. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20221641.
19. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990 Dec;16(3):199-208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9. PMID: 10109801.
20. de Held PA, Matheus WE, Naccarato AMEP, Rodrigues RCM, Ferruccio AA, Ferreira U. Validation of the Brazilian Version of Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate-FACT-P (Version 4) in Prostate Cancer Patients. *J Cancer Educ*. 2021 Jul 12. doi: 10.1007/s13187-021-02024-z. Epub ahead of print. PMID: 34250581.
21. Rao AV, Cohen HJ. Fatigue in older cancer patients: etiology, assessment, and treatment. *Semin Oncol*. 2008 Dec;35(6):633-42. doi: 10.1053/j.seminoncol.2008.08.005. PMID: 19027467.
22. Joly F, Oudard S, Fizazi K, Tubach F, Jove J, Lacueille C, Lamarque S, Guiard E, Balestra A, Droz-Perroteau C, Fourrier-Reglat A, Rouyer M, Moore N. Quality of Life and Pain During Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer With Cabazitaxel In Routine Clinical Practice. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Oct;18(5):e510-e516. doi: 10.1016/j.clgc.2020.02.003. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32229267.

VIII. APÊNDICES

8.1. Apêndice 1

Cronograma de visita do estudo	Visita 0 Basal	Visita 1 3 meses	Visita 2 6 meses	Visita 3 9 meses
Avaliação dos critérios de inclusão				
Aplicação do TCLE				
Consulta médica				
Randomização				
Dados demográficos				
Exames laboratoriais				
Questionários				

- A. Exames laboratoriais: hemograma, ionograma, PSA, vitamina D, B12, glicemia, TGO, TGP, testosterona, PCR, HDL, LDL, TSH, ácido fólico, ferritina;
- B. Questionários: qualidade de vida (EQ-5D, FACT-P), Inventário Breve de Dor, fadiga (FACT-F).

8.2. Apêndice 2

INVENTÁRIO BREVE DE DOR

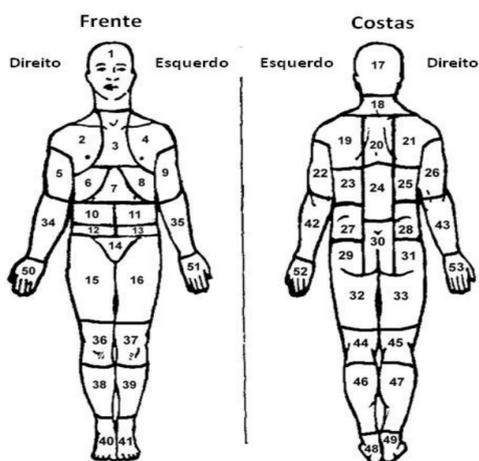
Nome: _____

Data: _____

1. Em algum momento da vida, todos sentimos dores (dor de cabeça, dor de dente, dor de contusão, etc.). Atualmente, você tem sentido alguma dor diferente dessas?

Sim () Não ()

2. Indique, no diagrama abaixo, as zonas onde sente dor.



3. Sendo 0 a ausência de dor e 10 a pior dor possível, circule o número que melhor descreve a pior dor que você sentiu nas últimas 24 horas.

| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |

4. Sendo 0 a ausência de dor e 10 a pior dor possível, circule o número que melhor descreve a dor mais fraca que você sentiu nas últimas 24 horas.

| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |

5. Sendo 0 a ausência de dor e 10 a pior dor possível, circule o número que melhor descreve a média da sua dor.

| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |

6. Sendo 0 a ausência de dor e 10 a pior dor possível, circule o número que melhor descreve quanta dor você está sentindo neste momento.

| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |

7. Quais tratamentos ou medicações você está recebendo para dor?

Nome	Dose/Frequência	Início

8. Nas últimas 24 horas, sendo 0 alívio nenhum e 10 alívio completo, qual a intensidade da melhora proporcionada pelos tratamentos ou medicações que você está recebendo?

| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |

9. Sendo 0 nenhuma interferência e 10 interferência completa, circule o número que melhor descreve como, nas últimas 24 horas a dor interferiu na sua:

Atividade geral

| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |

Humor

| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |

Habilidade de caminhar

| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |

Trabalho

| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |

Relacionamento

| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |

Sono

| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |

Habilidade de apreciar a vida

| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |

8.3. Apêndice 3

Questionário E5-QD-5L

Nome: _____

Data: _____

Abaixo de cada título, por favor, marque a caixa que melhor descreve sua saúde neste momento.

MOBILIDADE

- Não tenho problemas em caminhar
- Eu tenho pequenos problemas em andar sobre
- Tenho problemas moderados em andar cerca de
- Tenho sérios problemas para andar
- Eu sou incapaz de andar sobre

CUIDADOS PESSOAIS

- Não tenho problemas para me lavar ou me vestir
- Tenho pequenos problemas para me lavar ou me vestir
- Tenho problemas moderados para me lavar ou me vestir
- Tenho sérios problemas para me lavar ou me vestir
- Não consigo me lavar ou me vestir

ATIVIDADES USUAIS (por exemplo, trabalho, estudo, tarefas domésticas, atividades familiares ou de lazer)

- Não tenho problemas para fazer minhas atividades habituais
- Tenho pequenos problemas para fazer minhas atividades habituais
- Tenho problemas moderados para fazer minhas atividades habituais
- Tenho sérios problemas para fazer minhas atividades habituais
- Não consigo fazer minhas atividades habituais

DOR/DESCONFORTO

- Não sinto dor ou desconforto
- Tenho uma leve dor ou desconforto
- Tenho dor ou desconforto moderado
- Tenho dor ou desconforto intenso
- Tenho dor ou desconforto extremos

ANSIEDADE DEPRESSÃO

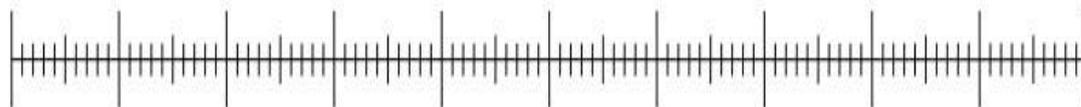
- Não estou ansioso ou deprimido
- Estou ligeiramente ansioso ou deprimido
- Estou moderadamente ansioso ou deprimido
- Estou severamente ansioso ou deprimido
- Estou extremamente ansioso ou deprimido

Gostaríamos de saber se a sua saúde está boa ou ruim neste momento.
Esta escala é numerada de 0 a 100.

0 significa a pior saúde que você pode imaginar e 100 significa a melhor saúde que você pode imaginar.

Por favor, marque um X na escala para indicar como está sua saúde HOJE.

0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100



Agora, escreva o número que você marcou na escala na caixa abaixo.

SUA SAÚDE NESTE MOMENTO:

8.4. Apêndice 4

Avaliação Funcional da Terapia do Câncer - Próstata (FACT-P) Versão 4

Nome: _____

Data: _____

Por favor, circule ou marque um número por linha para indicar sua resposta conforme ela se aplica aos últimos 7 dias.

	Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
BEM-ESTAR FÍSICO					
GP1) Tenho falta de energia	0	1	2	3	4
GP2) Tenho náuseas	0	1	2	3	4
GP3) Por causa da minha condição física, tenho dificuldade para suprir as necessidades da minha família	0	1	2	3	4
GP4) Eu tenho dor	0	1	2	3	4
GP5) Estou incomodado com os efeitos colaterais do tratamento					

	0	1	2	3	4
GP6) Sinto-me mal					
	0	1	2	3	4
GP7) Sou obrigado a passar tempo na cama					
	0	1	2	3	4
BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR					
GS1) Sinto-me próximo dos meus amigos					
	0	1	2	3	4
GS2) Recebo apoio emocional da minha família					
	0	1	2	3	4
GS3) Recebo apoio dos meus amigos					
	0	1	2	3	4
GS4) Minha família aceitou minha doença					
	0	1	2	3	4
GS5) Estou satisfeito com a comunicação familiar sobre a minha doença					
	0	1	2	3	4
GS6) Sinto-me próximo do meu parceiro (ou da pessoa que é o meu principal apoio, suporte)					
	0	1	2	3	4
<i>Q1) Independentemente do seu nível atual de atividade sexual, por favor responda a seguinte questão. Se preferir não responder, marque esta caixa () e vá para a próxima seção.</i>					
GS7) Estou satisfeito com minha vida sexual					
	0	1	2	3	4
BEM-ESTAR EMOCIONAL					
GE1) Sinto-me triste					
	0	1	2	3	4
GE2) Estou satisfeito com a forma como estou a lidar com a minha doença					
	0	1	2	3	4
GE3) Estou perdendo as esperanças na luta contra a minha doença					
	0	1	2	3	4
GE4) Sinto-me nervoso					
	0	1	2	3	4
GE5) Eu me preocupo com a morte					
	0	1	2	3	4
GE6) Eu me preocupo que minha condição piore					
	0	1	2	3	4

BEM-ESTAR FUNCIONAL

GF1) Consigo trabalhar (incluir trabalho em casa)	0	1	2	3	4
GF2) Meu trabalho (incluindo o trabalho em casa) é satisfatório	0	1	2	3	4
GF3) Sou capaz de aproveitar a vida	0	1	2	3	4
GF4) Aceitei minha doença	0	1	2	3	4
GF5) Estou dormindo bem	0	1	2	3	4
GF6) Estou gostando das coisas que costumo fazer para me divertir	0	1	2	3	4
GF7) Estou satisfeito com a qualidade da minha vida neste momento	0	1	2	3	4

PREOCUPAÇÕES ADICIONAIS

C2) Estou perdendo peso	0	1	2	3	4
C6) Tenho bom apetite	0	1	2	3	4
P1) Tenho dores e dores que me incomodam	0	1	2	3	4
P2) Eu tenho certas partes do meu corpo onde sinto dor	0	1	2	3	4
P3) Minha dor me impede de fazer coisas que eu quero fazer	0	1	2	3	4
P4) Estou satisfeito com meu nível de conforto atual	0	1	2	3	4
P5) Sou capaz de me sentir homem	0	1	2	3	4
P6) Tenho dificuldade para evacuar	0	1	2	3	4
P7) Tenho dificuldade para urinar	0	1	2	3	4
BL2) Eu urino com mais frequência do que o habitual					

	0	1	2	3	4
P8) Meus problemas para urinar limitam minhas atividades					
	0	1	2	3	4
BL5) Eu sou capaz de ter e manter uma ereção					
	0	1	2	3	4

8.5 Apêndice 5

Avaliação Funcional de Terapia de Doença Crônica - Fadiga (FACIT-F) Versão 4					
Nome: _____					
Data: _____					
Por favor, circule ou marque um número por linha para indicar sua resposta conforme ela se aplica aos últimos 7 dias.					
	Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
BEM-ESTAR FÍSICO					
GP1) Tenho falta de energia	0	1	2	3	4
GP2) Tenho náuseas	0	1	2	3	4
GP3) Por causa da minha condição física, tenho dificuldade para suprir as necessidades da minha família	0	1	2	3	4
GP4) Eu tenho dor	0	1	2	3	4
GP5) Estou incomodado com os efeitos colaterais do tratamento	0	1	2	3	4
GP6) Sinto-me mal	0	1	2	3	4
GP7) Sou obrigado a passar tempo na cama	0	1	2	3	4
BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR					
GS1) Sinto-me próximo dos meus amigos					

	0	1	2	3	4
GS2) Recebo apoio emocional da minha família					
	0	1	2	3	4
GS3) Recebo apoio dos meus amigos					
	0	1	2	3	4
GS4) Minha família aceitou minha doença					
	0	1	2	3	4
GS5) Estou satisfeito com a comunicação familiar sobre a minha doença					
	0	1	2	3	4
GS6) Sinto-me próximo do meu parceiro (ou da pessoa que é o meu principal apoio, suporte)					
	0	1	2	3	4
<i>Q1) Independentemente do seu nível atual de atividade sexual, por favor responda a seguinte questão. Se preferir não responder, marque esta caixa () e vá para a próxima seção.</i>					
GS7) Estou satisfeito com minha vida sexual					
	0	1	2	3	4
BEM-ESTAR EMOCIONAL					
GE1) Sinto-me triste					
	0	1	2	3	4
GE2) Estou satisfeito com a forma como estou a lidar com a minha doença					
	0	1	2	3	4
GE3) Estou perdendo as esperanças na luta contra a minha doença					
	0	1	2	3	4
GE4) Sinto-me nervoso					
	0	1	2	3	4
GE5) Eu me preocupo com a morte					
	0	1	2	3	4
GE6) Eu me preocupo que minha condição piore					
	0	1	2	3	4
BEM-ESTAR FUNCIONAL					
GF1) Consigo trabalhar (incluir trabalho em casa)					
	0	1	2	3	4
GF2) Meu trabalho (incluindo o trabalho em casa) é satisfatório					
	0	1	2	3	4
GF3) Sou capaz de aproveitar a vida					

	0	1	2	3	4
GF4) Aceitei minha doença					
	0	1	2	3	4
GF5) Estou dormindo bem					
	0	1	2	3	4
GF6) Estou gostando das coisas que costumo fazer para me divertir					
	0	1	2	3	4
GF7) Estou satisfeito com a qualidade da minha vida neste momento					
	0	1	2	3	4
PREOCUPAÇÕES ADICIONAIS					
HI7) Sinto-me cansado					
	0	1	2	3	4
HI12) Sinto-me totalmente fraco					
	0	1	2	3	4
An1) Sinto-me apático					
	0	1	2	3	4
An2) Sinto-me cansado					
	0	1	2	3	4
An3) Tenho dificuldade em começar as coisas porque estou cansado					
	0	1	2	3	4
An4) Tenho dificuldade em terminar as coisas porque estou cansado					
	0	1	2	3	4
An5) Eu tenho energia					
	0	1	2	3	4
An7) Sou capaz de fazer minhas atividades habituais					
	0	1	2	3	4
An8) Preciso dormir durante o dia					
	0	1	2	3	4
An12) Estou muito cansado para comer					
	0	1	2	3	4
An14) Preciso de ajuda para fazer minhas atividades habituais					
	0	1	2	3	4

An15) Estou frustrado por estar muito cansado para fazer as coisas que quero façam	0	1	2	3	4
An16) Tenho que limitar minha atividade social porque estou cansado	0	1	2	3	4

8.6. Apêndice 6

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Participantes a partir dos 18 anos de idade)

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa A EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D EM ALTA DOSE NO CONTROLE DA DOR, FADIGA E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO porque está em tratamento nesta instituição. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências da sua participação.

Este é o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores explicações. Caso prefira, converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, deve entrar em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento, rubricando e/ou assinando em todas as páginas deste Termo, em duas vias (uma ficará com o pesquisador responsável e a outra, ficará com você, participante desta pesquisa), caso queira participar.

PROPÓSITO DA PESQUISA

Avaliar a eficácia da suplementação com vitamina D em alta dose no controle da dor, fadiga e qualidade de vida em pacientes com câncer de próstata metastático.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Será realizado um estudo que avaliará duas estratégias de suplementação de vitamina D (400 UI/dia versus 7.000 UI/dia) no controle da dor, fadiga e qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de câncer de próstata metastático recebendo terapia de privação androgênica, com ou sem quimioterapia. O número selecionado será de 244 pacientes, sendo 122 em cada grupo. Você receberá, junto à suplementação de vitamina D, 500 mg de carbonato de cálcio, 120 mcg vitamina K₂ e 500mg magnésio dimalato. A via de administração será oral, as cápsulas serão manipuladas e terão as mesmas características físicas, impossibilitando a identificação da dosagem alocada. A suplementação será mantida por 6 meses ou até o aparecimento de toxicidade limitante (hipercalcemia e hipercaleiúria). O tratamento será suspenso se o nível sérico de vitamina D ultrapassar 100 mg/dl e/ou o nível sérico de cálcio ultrapassar 10,4 mg/mL e/ou a excreção urinária de cálcio superar 4mg/kg/24h.

Caso você aceite participar do estudo, após a triagem e assinatura do termo de consentimento livre esclarecido, o farmacêutico realizará o sorteio que definirá o grupo que você participará:

1. Grupo tratamento: Você receberá vitamina D na dose de 7.000 UI/dia.
2. Grupo controle: Você receberá vitamina D na dose de 400 UI/dia.

Para monitorar e evitar a toxicidade pela vitamina D, será realizada coleta de uma pequena quantidade do seu sangue (o equivalente a dois tubos pequenos de 4 mililitros cada, ou que corresponde a aproximadamente duas colheres de sopa) e da sua urina em 3 e 6 meses. Todas as amostras biológicas coletadas, durante esta pesquisa, serão utilizadas apenas para os propósitos descritos neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O tratamento será suspenso se o nível sérico de vitamina D ultrapassar 100 mg/dl e/ou o nível sérico de cálcio ultrapassar 10,4 mg/mL e/ou a excreção urinária de cálcio superar 4mg/kg/24h.

Serão aplicados questionários para avaliação da sua dor, qualidade de vida e fadiga na avaliação basal e a cada três meses até o término do cronograma de visitas com 9 meses.

Se você concordar, os pesquisadores responsáveis por esta pesquisa consultarão seus dados clínicos e laboratoriais que se encontram no seu prontuário. Os dados coletados no prontuário serão mantidos em sigilo e confidencialidade.

BENEFÍCIOS

Os possíveis benefícios do estudo são a melhora da sua qualidade de vida com diminuição da dor e fadiga.

O benefício para a comunidade científica é ter conhecimento e comprovação de um inovador método de diagnóstico, de tratamento, ou dos resultados de uma melhor intervenção para a saúde.

RISCOS

Quanto aos riscos do estudo, durante a aplicação de questionário poderá haver constrangimento em algumas questões e risco de exposição dos dados coletados. Porém a equipe do estudo será treinada para não divulgar nenhuma informação confidencial e para evitar o seu constrangimento. Você pode decidir responder ou não o questionário, sem prejuízo no seu acompanhamento e participação no estudo.

Os riscos da coleta de sangue podem incluir desmaio, dor e/ou hematoma (mancha roxa na pele). Raramente pode haver um pequeno coágulo sanguíneo ou infecção no local da picada da agulha.

CUSTOS

Você não pagará por qualquer procedimento, medicação em estudo (caso exista) ou teste e/ou exame exigido (caso exista) como parte desta pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE

Caso você decida participar da pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa;

Os seus dados somente serão utilizados depois de anonimizados.

Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico.

Mesmo que esses dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Você deve se sentir à vontade para recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer momento, em qualquer fase da pesquisa, sem prejuízo ou penalização alguma.

Está garantida a você a plena liberdade de informar que caso decida interromper sua participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de dados relativos à pesquisa será imediatamente interrompida e seus dados excluídos.

ACESSO AOS RESULTADOS DE EXAMES OU ACESSO AOS RESULTADOS DA PESQUISA

Você poderá ter acesso a qualquer resultado relacionado à pesquisa e, se tiver interesse, poderá receber uma cópia destes resultados.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

Você deve garantir que a pessoa responsável pela obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo das informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que você teve novas dúvidas;

Você terá acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para o(a) Ligia Cristina Camara Cunha (11) 99734-7401 ou o(a) Bernardo Ferreira de Vasconcelos Hartmann, no telefone (81) 99187-7244, no horário das 8:00 às 12:00 e das 13:30 às 16:00 de segunda à sexta feira.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEP) do IMIP. Caso você tenha alguma dúvida sobre a pesquisa, entre em contato com o CEP-IMIP, que objetiva defender os interesses dos participantes da

pesquisa, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas. O CEP-IMIP está situado à Rua dos Coelhos, nº 300, Boa Vista. Hospital Pedro II, no subsolo próximo ao setor de radiologia. tel: (81) 2122-4756 Email: comitedeetica@imip.org.br. O CEP/IMIP funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30 h e 13:30 às 16:00h.

O Termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com o participante e a outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito do estudo. Ficaram claros para mim quais são os procedimentos a serem realizados, os riscos, os benefícios e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Entendi também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e que minhas dúvidas serão explicadas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e será assegurado o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e sei que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o andamento da pesquisa, sem prejuízo ou penalização alguma.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar desta pesquisa.

() CONCORDO () NÃO CONCORDO

/ /

Nome e Assinatura do Participante da Pesquisa

Data

/ /

Nome e Assinatura da Testemunha Imparcial

Data

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao participante de pesquisa acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo.

/ /

**Nome e Assinatura do Responsável pela
Obtenção do Termo**

Data

**Rubrica do Participante da
Pesquisa**

Rubrica do Pesquisador



8.7. Apêndice 7

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Em referência a pesquisa intitulada “A EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D EM ALTA DOSE NO CONTROLE DA DOR, FADIGA E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO”. Eu, Ligia Cristina Câmara Cunha e minha equipe, composta por Andrea Lopes Ponte de Souza, Danielle Menor Vasconcelos, Bernardo Ferreira de Vasconcelos Hartmann, Daniela Ferreira Lima, José Luis Perez Rodriguez Neto, Maria Laura Moura de Oliveira Felix, Rafael Mesquita de Carvalho Lisboa, Saulo Paz de Freitas Domingos Filho e Túlio Macêdo Cutrim Tavares de acordo com a Resolução (466/12) do CNS/CONEP, comprometemo-nos a:

1. PRESERVAR o sigilo e a privacidade dos dados que serão estudados e divulgados apenas em eventos ou publicações científicas, de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar os participantes;
2. DESTRUIR fotos, gravações, questionários, formulários e outros;
3. ASSEGURAR que os resultados da pesquisa serão anexados na Plataforma Brasil, sob a forma de Relatório Final da pesquisa.

Recife, ____ de _____ de 2022.

Pesquisador Responsável

(Assinatura e carimbo)

Assinatura de todos os membros da equipe

