

1 2 9 0



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Rebelo Correia

A INTERVENÇÃO DA RADIOTERAPIA EM
DOENTES PALIATIVOS NO CONTROLO DA DOR-REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Dissertação no âmbito do Mestrado em Cuidados Continuados e Paliativos orientada pela
Professora Doutora Marília Dourado e pelo Mestre João Casalta Lopes e apresentada à
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Novembro de 2020



**CURSO DE MESTRADO EM CUIDADOS CONTINUADOS
E PALIATIVOS**

**A INTERVENÇÃO DA RADIOTERAPIA EM DOENTES
PALIATIVOS NO CONTROLO DA DOR- REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Dissertação no âmbito do Mestrado em Cuidados Continuados e Paliativos na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra orientada pela Professora Doutora Marília Dourado e pelo Mestre João Casalta Lopes.

Agradecimentos

No término desta etapa, pretendo agradecer a todos os que me acompanharam e apoiaram a alcançar mais um objetivo, e que, contribuíram incansavelmente para a elaboração do presente trabalho.

Ao Dr. João Casalta e à Professora Dra. Marília Dourado pela disponibilidade, orientação prestada e pelos conhecimentos permutados ao longo do Mestrado.

Aos meus Pais pelo apoio e tranquilidade que sempre demonstraram para comigo, e por fazerem de mim aquilo que sou hoje.

Ao Samuel, pelo companheirismo, paciência, apoio incondicional e motivação em todas as fases.

Às minhas amigas, pelo carinho, encorajamento e apoio na concretização deste trabalho.

Às minhas estrelas guia, que sempre iluminaram o meu caminho e nunca me deixaram sozinha.

Resumo

Introdução: Os Cuidados Paliativos (CP) têm como principal objetivo o alívio de sintomas, de modo a melhorar/garantir a qualidade de vida (QoL), mantendo a dignidade do doente. Neste âmbito, surge o papel fulcral da Radioterapia (RT) que tem como intuito proporcionar controlo paliativo de sintomas preservando a qualidade de vida dos doentes. Esta modalidade terapêutica apresenta-se como eficaz, de ação rápida na intervenção paliativa e de custo reduzido quando comparado com o uso contínuo de analgésicos. Em metastização óssea (BM), a Radioterapia paliativa consegue obter o alívio da dor, a preservação da função e manutenção da integridade óssea, prevenção de fraturas patológicas, bem como da compressão medular, com riscos mínimos ou efeitos secundários severos.

Objetivos: Pretende-se, com este trabalho, perceber a influência da RT no alívio e controlo de dor em doentes com BM.

Materiais e métodos: Realizada uma revisão sistemática da literatura relativa à eficácia do tratamento de RT no alívio da dor. Para o efeito, foram pesquisados em bases de dados eletrónicas, artigos publicados entre 2001 e 2019, com participantes com idade igual ou superior a 18 anos com diagnóstico de BM e que tenham indicação para RT paliativa, resultando na inclusão de 16 publicações.

Resultados: Verificou-se que a RT se mostrou como um método eficaz para paliar BM, sendo que, a maioria dos estudos defende o uso de RT para obtenção do alívio da dor. Verificando-se que, as taxas de resposta à dor foram maioritariamente favoráveis, permitindo reduzir ou não aumentar a analgesia, minimizando os efeitos colaterais dos mesmos, tratando-se de um método relativamente simples para o doente e de baixo custo.

Conclusão: Verifica-se uma melhoria geral na sintomatologia da dor e na QoL dos doentes com BM submetidos a RT.

Palavras-chave: Radioterapia; Cuidados Paliativos; Metástases ósseas; Dor.

Abstract

Introduction: Palliative care has as main objective the relief of symptoms, in order to improve / guarantee the quality of life, maintaining the dignity of the patient. In this context, the central role of Radiotherapy emerges, which aims to provide palliative control of symptoms while preserving the quality of life of patients.

This modality is shown to be effective, fast acting in palliative intervention and of low cost when compared to the continuous use of analgesics. In bone metastasis, palliative radiotherapy obtains pain relief, preservation of function and maintenance of bone integrity, prevention of pathological fractures, as well as spinal compression, with included risks or severe side effects.

Objective: The aim of this work is to understand the influence of radiotherapy on pain relief and control in patients with bone metastases.

Materials and methods: A systematic review of the literature on the effectiveness of radiotherapy treatment for pain relief was carried out.

For this purpose, articles published between 2001 and 2019 were searched in electronic databases, with participants aged 18 years or older diagnosed with bone metastases and who had an indication for palliative RT, resulting in the inclusion of 16 publications.

Results: It was found that RT proved to be an effective method to palliate BM, and most studies advocate the use of RT to obtain pain relief. It was verified that the response rates to pain were mostly favorable, allowing to reduce or not to increase analgesia, minimizing their side effects, being a relatively simple method for the patient and of low cost.

Conclusion: There is a general improvement in pain symptoms and QoL of patients with BM on RT.

Key words: Radiotherapy; Palliative Care; Bone Metastasis; Pain.

Lista de siglas e abreviaturas

3D – Three-dimensional

3D-CRT- three-dimensional conformal radiotherapy

ADN - Deoxyribonucleic acid

ASTRO - American Society for Radiation Oncology

BM - Bone metastasis

BPI- Brief Pain Inventory

BPS- Behavioral Pain Scale

CBCT - Cone Beam Computed Tomography

CP- Palliative care

CR- Complete response

CT – Computed Tomography

CTV - Clinical Tumor Volume

DGS – Directorate-General of Health

DRR - Digitally Reconstructed Radiography

DVH - Dose-volume Histogram

EBRT - External Beam Radiotherapy

ECOG Performance status- Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC- European Organization for Research and Treatment of Cancer

EORTC QLQ-BM22- Quality of Life Questionnaire Bone Metastase-22

EPID - Electronic Portal Imaging Device

EQ-5D- EuroQol Instrument

ESAS-Edmonton Symptom Assessment System

FS- Face scale

GR- general response

GTV - Gross Tumor Volume

IASP – International Association for the Study of Pain

ICRU -International Commission On Radiation Units and Measurements

IGRT- Image-guided radiation therapy

IM- Measuring Instruments

IOM - Internal Organ Motion

LET- Linear energy transfer

MRI - Magnetic Resonance Imaging
NS- Numerical scale
NTCP- Normal Tissue Complication Probability
OAR - Organs at Risk
PET - Positron Emission Tomography
PR- Partial response
PTV - Planning Target Volume
QLQ-C15-PAL- Quality of Life Questionnaire Core 15 PAL
QLQ-C30- Quality of Life Questionnaire Core 30
QOL - Quality of life
QS- Qualitative scale
QT- Chemotherapy
RBE-Relative Biological Effectiveness
RNA- Ribonucleic acid
RT- Radiotherapy
SBRT- Stereotactic Body Radiation Therapy
SM - Set-up Margin
TCP- Tumor Control Probability
TPS- Treatment Planning System
VAS- Visual Analogue Scale
WHO – World Health Organization

Índice Geral

Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vii
Abstract	viii
Lista de siglas e abreviaturas.....	ix
Índice de figuras	xii
Índice de Tabelas.....	xii
Introdução.....	1
PARTE I.....	3
Enquadramento teórico.....	3
1. Cuidados Paliativos	4
2. Dor.....	5
3. Metastização Óssea	9
3.1 Diagnóstico.....	10
3.2 Tratamento	11
4. Radioterapia Paliativa.....	11
5. Radiobiologia	13
6. Percurso do doente na RT	15
6.1 Primeira consulta.....	15
6.2 CT de planeamento.....	15
6.3 Dosimetria	16
6.4 Tratamento	17
6.4.1 Verificação do posicionamento do doente	17
7. Fracionamento	18
8. Efeitos secundários.....	19
PARTE II.....	21
Problemática e objetivos do estudo	21
2. Metodologia.....	23
2.1. Questão de Investigação e Objetivos.....	23
2.2 Caracterização do estudo.....	23
2.3 Critérios de Seleção de Estudos	23
2.4 Estratégia de Pesquisa	24
2.4.1 Seleção de Estudos	24
2.5 Procedimento de Recolha de Dados.....	25

2.6 Avaliação do Risco de Viés.....	25
2.7. Procedimentos Formais e Éticos	25
PARTE III	27
Apresentação e discussão dos resultados	27
3.Resultados	29
4. Discussão.....	39
5. Conclusões	43
6. Referências Bibliográficas	45

Índice de figuras

Figura nº 1- Representação da VAS-adaptado de Direção Geral de Saúde (2003)

Figura nº 2- Representação da NS- adaptado de Direção Geral de Saúde (2003)

Figura nº 3- Representação da QS- adaptado de Direção Geral de Saúde (2003)

Figura nº 4- Representação da FS- adaptado de Direção Geral de Saúde (2003)

Figura nº 5 - Representação esquemática dos volumes de tratamento em Radioterapia Externa, segundo o ICRU-50.

Figura nº 6 - Fluxograma da busca bibliográfica nas diferentes fases da revisão da literatura.

Índice de Tabelas

Tabela 1-Indicação terapêutica para RT em BM.

Tabela 2 - Síntese dos artigos Incluídos no estudo.

Introdução

A radioterapia externa (EBRT, do inglês *External beam radiotherapy*) é uma modalidade terapêutica bem-sucedida, eficiente em termos de tempo, bem tolerada e com boa relação custo-benefício, crucial para a sua inclusão no contexto de Cuidados Paliativos (CP, do inglês *Palliative Care*). Os CP tratam-se de uma competência em Medicina Paliativa ainda recente que tem vindo a crescer no século XXI. Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, do inglês *World Health Organization*) (2002), a sua definição tem por base uma abordagem que visa melhorar a qualidade de vida (QoL) dos doentes e da sua família que lidam com problemas relacionados a doenças com risco de vida, através da prevenção e alívio do sofrimento, por meio da identificação precoce, avaliação e tratamento da dor e da doença, bem como, outros problemas, tais como, físicos, psicossociais e espirituais. (1) De acordo com esta definição, os CP têm como principal objetivo o alívio de sintomas, de modo a melhorar/garantir a QoL, mantendo a dignidade do doente.(1)

Neste âmbito, surge o papel fulcral da RT, que tem como intuito proporcionar controlo paliativo de sintomas preservando a QoL dos doentes. Esta modalidade terapêutica apresenta-se eficaz, de ação rápida na intervenção paliativa e de custo reduzido quando comparado com o uso contínuo de analgésicos. Em metastização óssea (BM, do inglês *bone metastasis*), a RT paliativa consegue obter o alívio da dor, a preservação da função e manutenção da integridade óssea, prevenção de fraturas patológicas, bem como tratamento de compressão medular, com riscos mínimos sem efeitos secundários severos. (2)

Embora ainda não seja completamente conhecido o mecanismo pelo qual a radiação atua no controlo da dor óssea, verifica-se evidência clínica para que a RT seja tratamento de primeira linha, promovendo um controlo rápido em cerca de 80% dos casos sendo eficaz e pouco invasivo, sem grandes efeitos secundários.(3)

No contexto do Mestrado em Cuidados Continuados e Paliativos foi proposta a elaboração de um trabalho de investigação cujo tema escolhido foi “A intervenção da Radioterapia em Doentes Paliativos no controlo da Dor”. A intenção da escolha por este tema recaí sobre interesse pessoal e no avanço científico no âmbito do controlo da dor em doentes paliativos submetidos a RT na prática clínica diária, garantindo-lhes uma melhor QoL e bem-estar, cujo intuito se direciona para um aperfeiçoamento a nível teórico e conseqüentemente a nível prático.

A elaboração da dissertação neste âmbito agrega o desenvolvimento de um estudo que tem por objetivo tratar um tema pertinente através de uma revisão sistemática da literatura no sentido de averiguar a eficácia do tratamento de RT no alívio da dor.

Este trabalho é composto por três capítulos:

No primeiro é efetuada uma exposição teórica sobre os pontos principais para este estudo, de modo a sustentar esta investigação, nomeadamente caracterização dos princípios dos CP, da dor, BM, RT paliativa no controlo da dor, a radiobiologia na RT, o percurso do doente na RT, desde o diagnóstico ao tratamento. Posteriormente, é realizada uma explicação sobre o fracionamento usado em RT e alguns dos seus efeitos secundários.

No segundo capítulo, é descrito o enquadramento metodológico da investigação, incluindo os objetivos, a caracterização do estudo, considerações formais e éticas, entre outros pontos relativos à seleção de estudos.

No terceiro capítulo são expostos os resultados da investigação.

Posteriormente, são discutidos os resultados observados e retiradas as principais conclusões, onde se indicam as limitações ao estudo, implicações para a prática clínica diária, para a gestão de serviço, para a formação e para a investigação, e sugestões para estudos futuros neste âmbito.

PARTE I

Enquadramento teórico

1. Cuidados Paliativos

Os CP tratam-se de uma competência médica que tem vindo a crescer ao longo do século XXI. Segundo a WHO, a sua definição tem por base uma abordagem que visa melhorar a QoL dos doentes e da sua família que lidam com problemas relacionados a doenças com risco de vida, através da prevenção e alívio do sofrimento através da identificação precoce, avaliação e tratamento da dor e da doença, bem como outros problemas, tais como, físicos, psicossociais e espirituais. (1)

De acordo, com a definição acima enunciada, os principais objetivos dos CP residem no alívio da dor e em sintomas angustiantes, afirmando a vida e considerando a morte como um processo natural, ajudando o doente e a família a lidar com o percurso da doença e no luto. Não pretende antecipar ou adiar a morte, melhorando a QoL de modo a influenciar positivamente o curso da doença, através de uma equipa multidisciplinar capaz de atender a todas as necessidades dos doentes e da família incluindo aconselhamento das variadas opções de terapia do controlo da dor e sobre o luto. (1)

Todos estes cuidados têm como intuito o alívio de sintomas, de maneira a que a qualidade e a dignidade do doente não sejam afetadas, como tal, a escolha da terapêutica requer que se tenha em conta a impossibilidade de cura. Porém, existe a necessidade de cuidar e ter em conta a QoL do doente. (4)

Em CP oncológicos as terapêuticas de eleição são a cirurgia, seguidamente a RT e a quimioterapia (QT, do inglês *Chemotherapy*). No entanto, ocorre em muitas situações uma combinação de terapêuticas de modo a que o principal foco de CP seja garantido, o alívio da dor e do sofrimento dos doentes. Porém, a escolha da terapêutica recai sobre o estadiamento e prognóstico da doença, estado geral do doente, quais os benefícios do tratamento ou os problemas que podem advir no caso de não se efetuar tratamento. (5)

2. Dor

A palavra dor é definida como uma “sensação a qual a pessoa experiencia desconforto, angústia, ou sofrimento devido a estímulos de nervos sensoriais.”(6)

Atualmente, o conceito de dor mundialmente conhecido, é definido pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (*IASP, do inglês International Association for the Study of Pain*) como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a dano real ou potencial ao tecido, ou descrita em termos de tal dano”.(7,8)

De acordo, com a extrema importância da “dor”, a Direção Geral da Saúde (DGS, do inglês *Directorate-General of Health*) em 2003 publicou uma circular normativa que instituiu a dor enquanto 5º sinal vital. (9)

Trata-se de um fenómeno subjetivo cuja avaliação é difícil, sendo particularmente complexo em CP, devido à complexidade da dor, que pode ser originada por compressões nervosas ou medulares, BM, obstruções, entre outras. Aproximadamente 70 a 90% dos doentes, durante a fase paliativa, apresentam dor em algum momento.(10)

A dor trata-se de um sintoma experimentado pela maioria dos doentes com neoplasias, sendo que 60% dos doentes em estádios avançados experimentam dor, 20% deles apresentam dor moderada a intensa, e cerca da metade deles demonstram sofrimento físico e mental. (11)

A reação à dor e o limiar da mesma é complexa e individual, sendo que, o grau de desconforto dos doentes depende da experiência de cada um, existindo diversos fenómenos fisiológicos e psicológicos que produzem modificações na “qualidade da dor”, tais como, a reatividade dos doentes à dor, o apoio de familiares e amigos, as religiões, as capacidades de defesa pessoal e as estratégias terapêuticas. Em CP em estádios terminais a dor intensa conduz a pessoa à exaustão, com fadiga extrema resultando numa má QoL do doente. (10)

Tal como supracitado, a dor é uma experiência individual e os sintomas devem ser convertidos em magnitudes mensuráveis com o intuito de se fazer uma avaliação rigorosa. Efetuar uma anamnese é o primeiro passo, perceber qual a localização, frequência, a via de propagação e a intensidade da dor. Estes registos permitem visualizar o padrão da dor no decorrer do tempo, de acordo com a sua intensidade, permitindo perceber qual a resposta à terapêutica da dor que está a ser utilizada.(10)

Para se poder monitorizar a dor existem vários instrumentos e escalas de avaliação. Podem dividir-se em unidimensionais (quantitativos ou de intensidade) – escala visual analógica, numérica ou verbal simples; topográficos (diagrama corporal); multidimensionais

(qualitativos, quantitativos e de personalidade); para avaliação de personalidade; instrumentos específicos para doentes com alterações do estado de consciência ou que não colaborem na avaliação da dor (BPS, Escala Comportamental de Dor, do inglês *Behavioral Pain Scale*); instrumentos para populações pediátricas. (12,13)

Deve valorizar-se a dor mencionada pelo doente antes e depois de qualquer intervenção antiálgica, visto que, a medição de um sintoma faz parte de um processo de monitorização de qualidade. (12) Toda esta avaliação é imprescindível para se perceber se existe alívio da dor, proporcionando assim uma melhor QoL em doentes terminais. A existência de uma boa organização e institucionalização dos CP permite uma melhor prevenção do sofrimento no final da vida.(10)

A avaliação da intensidade da Dor pode realizar-se com recurso a várias escalas, como já referido anteriormente. As propostas referidas pela DGS, na Circular Normativa 09/DGCG, de 14/06/2013 para avaliação da dor são: a escala analógica visual (VAS, do inglês *Visual Analogue Scale*) (Figura 1), a escala numérica (NS, do inglês *Scale Numerical*) (Figura 2), a escala verbal ou qualitativa (QS, do inglês *Qualitative Scale*) (Figura 3) e a escala de faces (FS, do inglês *Face Scale*) (Figura 4) ilustradas abaixo.(9)

Escala Visual Analógica (VAS)

A VAS consiste numa linha horizontal, ou vertical, com 10 centímetros de comprimento, que tem assinalada, numa extremidade, a classificação “Sem Dor” e, na outra, a classificação “Dor Máxima”, sendo que o doente assinala com uma cruz ou um traço perpendicular à linha no ponto que representa a intensidade da sua dor. É medida posteriormente em centímetros, a distância entre o início da linha, que corresponde a zero e o local assinalado, obtendo-se deste modo a classificação numérica.(9)

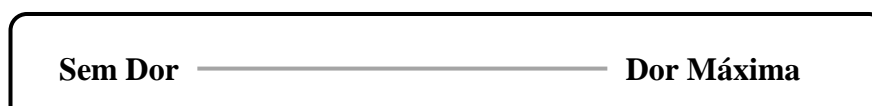


Figura nº 1- Representação da VAS-de (adaptado de Direção Geral de Saúde 2003)(9)

Escala Numérica

A NS consiste numa régua dividida em onze partes iguais, numeradas, sucessivamente, de 0 a 10. Esta régua pode apresentar-se ao doente na horizontal ou na vertical, sendo que, o doente faz a equivalência entre a intensidade da sua dor e a classificação numérica. (9)



Figura nº 2 - Representação da SN- (adaptado de Direção Geral de Saúde 2003)(9)

Escala Qualitativa

Na QS, o doente é solicitado para classificar a intensidade da sua dor, de acordo com os seguintes adjetivos: “Sem Dor”, “Dor Ligeira”, “Dor Moderada”, “Dor Intensa” ou “Dor Máxima”. (9)



Figura nº 3- Representação da QS- (adaptado de Direção Geral de Saúde 2003) (9)

Escala de Faces

Com a FS, o doente classifica a intensidade da sua dor de acordo com a mímica representada em cada face desenhada sendo que, à expressão de felicidade corresponde a classificação “Sem Dor” e à expressão de máxima tristeza corresponde a classificação “Dor Máxima”. (9)

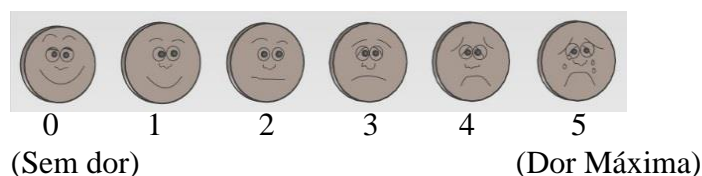


Figura nº 4- Representação da EF- (adaptado de Direção Geral de Saúde 2003) (9)

Porém, existem outros instrumentos de medição (IM, do inglês *Measuring Instruments*) para avaliação de dor e QoL, tais como: o *Brief Pain Inventory* (BPI), o *Edmonton Symptom Assessment System* (ESAS), o *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30), o European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 PAL (EORTC QLQ-C15-PAL), o European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Bone Metastase Core 22 (EORTC QLQ-BM22), Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) e o EuroQol Instrument (EQ-5D).

O **BPI** é um instrumento de autoavaliação multidimensional para avaliar a dor persistente, bem como o efeito da dor nas atividades da vida diária. É constituído por 15 itens que avaliam a existência, severidade, localização, interferência funcional, estratégias terapêuticas aplicadas e eficácia do tratamento. (14)

O **ESAS** trata-se de um questionário utilizado para avaliar a intensidade de nove sintomas comuns experienciados por doentes com cancro, dos quais se incluem a dor, cansaço, náusea, depressão, ansiedade, sonolência, apetite, bem-estar e falta de ar. (15)

O **EORTC QLQ-C30** é comumente muito utilizado em CP, sendo um dos instrumentos mais utilizados em oncologia para avaliação de sintomas físicos e psicossociais. Consiste em 30 itens subdividido em cinco escalas de múltiplos itens que avaliam a o desempenho físico e funcional, emocional, cognitivo e social, três escalas de sintomas como a fadiga, dor e náuseas/ vômitos, e outra que avalia o “estado de saúde global e qualidade de vida”, e seis itens individuais. (16)

O **EORTC QLQ-C15-PAL** de 15 itens é resultante do questionário anterior, porém um questionário mais “simples” para CP. No entanto, dependendo das questões de pesquisa, pode ser complementado por itens adicionais, módulos ou questionários.(17)

O **EORTC QLQ-BM22** foi desenvolvido especificamente para BM. Contem 22 itens, e quatro subescalas: locais dolorosos e características da dor na escala de sintomas e interferência funcional e, aspetos psicossociais na escala funcional. Todos os itens são pontuados de 1 (nada) a 4 (muito), em que uma pontuação mais alta indica maior sofrimento nas escalas de sintomas, enquanto que, uma pontuação mais alta na escala funcional indica maior capacidade funcional. (18)

O **EQ-5D** é um instrumento genérico de medição da QoL relacionada com a saúde que permite gerar um índice representando o valor do estado de saúde de um indivíduo, de acordo com cinco dimensões que incluem mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor / desconforto e ansiedade / depressão.(19)

O **ECOG-PS** é um método para avaliar o *status* funcional de um doente permitindo avaliar o prognóstico e a eficácia das terapias.(20)

3. Metastização Óssea

O osso normal passa constantemente por um processo de remodelação que envolve a reabsorção óssea pelos osteoclastos e a deposição de novo osso pelos osteoblastos. Como tal, a doença óssea metastática pode ser caracterizada pelo aumento da formação óssea (metástase osteoblástica), bem como pelo aumento da reabsorção óssea (metástase osteolítica). No entanto, poderá existir um padrão misto de metástases osteolíticas e osteoblásticas. Ambos os tipos são caracterizados pela desregulação do processo normal de remodelação óssea, sendo que esta desregulação pode resultar em eventos debilitantes. Tais como, complicações que apresentam diversas sequelas incluindo dor óssea intensa e consequentemente limitações de mobilidade, fraturas patológicas, síndromes medulares e distúrbios da homeostase (fosfato e cálcio) que podem resultar em hipercalcémia. Uma proporção considerável de doentes com BM apresenta também fraqueza muscular sistémica, resultante da destruição óssea, aumentando o risco de quedas, o que pode resultar em fraturas e afeta negativamente o *status* de desempenho, sobrevivência, e QoL. (21)

O osso é o terceiro local de metastização mais comum, depois do pulmão e do fígado, sendo a localização mais comum na coluna lombar e dorsal, pélvis, costelas e ossos longos dos membros superior e inferior.(21)

O carcinoma da próstata e mama são os responsáveis pela maioria das BM (até 70%), no entanto, a incidência global de BM ainda é desconhecida. A incidência relativa por tipo de tumor, em doentes com doença metastática avançada, é de 65-75% no carcinoma da mama; 65-75% na próstata; 60% na tiroide; 30-40% no pulmão; 40% na bexiga; 20-25% no carcinoma renal e 14-45% no melanoma. (22)

Embora as neoplasias hematológicas não originem com tanta frequência BM, o mieloma múltiplo é a neoplasia mais frequente a envolver osso, com 70% dos doentes a apresentar compromisso ósseo ao diagnóstico. (21)

Quanto à sobrevivência mediana após o diagnóstico de BM é de 6 meses no melanoma, 6-7 meses no cancro do pulmão, 6-9 meses nos tumores malignos da bexiga; 12 meses em carcinoma de células renais; 12-53 meses no carcinoma da próstata; 19-25 meses no carcinoma da mama e 48 meses nos tumores malignos da tiroide. (22)

3.1 Diagnóstico

A utilização de técnicas avançadas de imagem permitem um diagnóstico de BM mais precoce, permitindo um prognóstico mais favorável, por possibilitar a avaliação do número de focos metastáticos no sistema esquelético e determinar o seu tipo (osteolítico, osteoblástico ou misto). (23)

A modalidade de imagem para uma abordagem inicial é a radiografia simples com duas incidências, devido à sua fácil acessibilidade, avaliando o tamanho, a localização da lesão tumoral óssea, e ainda o risco de fratura. (24)

A Cintigrafia Óssea é um método de imagem com muita sensibilidade (95%) em relação às metástases, possibilitando uma avaliação completa do esqueleto, mostrando áreas de intensa atividade, ou seja, elevada captação do radionuclídeo, revelando áreas de anomalias ósseas. Porém, mostra-se com baixa especificidade, não sendo capaz de distinguir entre focos tumorais ou fraturas prévias, por exemplo, sendo esta a sua maior desvantagem. (25,24)

A Tomografia Computadorizada (CT, do inglês *Computed Tomography*) determina a extensão da destruição do osso cortical e a presença de reações periosteais, isto é, avaliar o tamanho e forma da metástase, a estabilidade do osso e a probabilidade de fratura (24)

A Ressonância Magnética (MRI, do inglês *Magnetic Resonance Imaging*) determina não só o grau e o tipo de dano ao osso, mas também possibilita a avaliação dos tecidos moles adjacentes à lesão tumoral. Contudo, esta modalidade encontra-se menos disponível devido a limitações na acessibilidade e ao seu elevado custo. (24)

O doseamento dos níveis de cálcio e da fosfatase alcalina podem revelar hipercalcémia auxiliando no diagnóstico. No entanto, trata-se de um sintoma de baixa especificidade para BM, embora constitua uma complicação significativa no tratamento oncológico e piore o prognóstico do doente. (24)

A biópsia é o último passo para o diagnóstico permitindo avaliar as alterações teciduais microscópicas e a heterogeneidade molecular da doença geral.(24)

3.2 Tratamento

A terapêutica tem como principais objetivos o controlo da dor, evitar a progressão tumoral ou induzir a remissão, prevenir complicações, tentar manter ou recuperar a função do osso, proporcionando uma melhor QoL aos doentes. O tratamento de doentes com BM deve ser avaliado por uma equipa multidisciplinar tendo em conta diferentes aspetos, tais como o estado geral do doente, o tumor primário, extensão de tecido ósseo envolvido; condição do osso (enfraquecido ou fraturado), os sintomas, se existe doença disseminada para além do osso, e a resposta aos tratamentos prévios.(23)

As opções terapêuticas mais comuns são: cirurgia, QT, RT, hormonoterapia, radiofármacos (estrôncio-89, samário-153 e rádio-223), bifosfonatos e anticorpos monoclonais (anti-CD47), usados isoladamente ou em associação.(23,26)

4. Radioterapia Paliativa

A RT trata-se de uma técnica que usa, de maneira precisa e controlada, radiações ionizantes com finalidade terapêutica, dedicando-se fundamentalmente ao tratamento oncológico, através da administração precisa de uma determinada dose de radiação no volume tumoral (volume-alvo), visando erradicar as células tumorais e procurando minorar os danos possíveis nos tecidos são adjacentes.(27)

A RT é uma modalidade que pode ser de intuito curativo, paliativo ou de urgência. Pode também ser associada a outras modalidades de tratamento, como a cirurgia e QT. (27)

Pode ser classificada em RT externa quando é usada uma fonte externa de radiação, recorrendo a um acelerador linear, ou em braquiterapia quando as fontes radioativas são colocadas no interior ou proximidade do volume-alvo. (28)

A RT paliativa desempenha um papel fundamental no controlo da dor, estabilização da progressão do tumor, na prevenção de fraturas patológicas, restabelecimentos da função de órgãos e da integridade óssea com o mínimo de morbidade para o doente. Surge também no tratamento da compressão medular, portanto, a grande maioria dos doentes com BM necessita de uma intervenção paliativa para manter e melhorar a QoL do doente. Pode existir deste modo, uma eventual diminuição da analgesia, representando um enorme suporte dos doentes com cancro, desempenhando um papel fundamental na palição. (26,27)

Sendo um número significativo de doentes que sofrem com BM, cerca de 600 mil novos casos por ano nos Estados Unidos da América, a sua terapêutica torna-se um desafio para os sistemas de saúde. No entanto, devido aos avanços mais recentes a sobrevivência de doentes com BM tem vindo a aumentar. (24)

Embora os benefícios da RT no alívio de sintomas em CP estejam comprovados, esta modalidade terapêutica só é utilizada em cerca de um terço dos casos. Apesar de ainda não ser completamente conhecido o mecanismo através do qual a radiação atua no controlo da dor óssea, o papel da RT no tratamento de BM foi bem estabelecido ao longo de décadas e, como tal, existe evidência clínica para que seja tratamento de primeira linha nestes doentes. (3) Deverá existir uma avaliação inicial adequada e precisa do doente, utilizando instrumentos validados para doentes em CP recorrendo a escalas.

Uma grande parte dos doentes com BM necessita de um tratamento ativo, principalmente por causa da dor, dificuldade de deambulação, fraturas patológicas, compressão medular, hipercalemia e défices neurológicos, sendo a RT essencial. (31)

Deste modo, os requisitos de analgésicos poderão ser reduzidos porém, os efeitos benéficos na dor podem exigir vários dias a semanas. Como tal, a medicação analgésica deve ser otimizada nesse intervalo.

Os benefícios da RT na dor óssea estão essencialmente relacionados à sua capacidade de produzir ossificação. A radiação ionizante é também capaz de diminuir a ativação dos osteoclastos e eliminar as células tumorais, podendo existir uma redução no volume do tumor. A evidência relatada de alívio dos sintomas dentro de 24 horas após a RT inicial sugere a redução de inflamação e mediadores químicos da dor.(30)

Segundo Velden e colaboradores, a maioria dos doentes com BM dolorosas tratados com RT paliativa demonstraram alívio na dor, oferecendo uma excelente palição nas BM e permitindo uma re-irradiação segura e eficaz dependendo da dose utilizada.(31)

Existe uma evidência forte de que esse mesmo alívio tem duração de pelo menos 6 meses em cerca de 50% dos doentes. (32)

A referenciação de um doente para apoio de CP é um passo fundamental mas difícil. O momento para o fazer depende das equipas responsáveis pelo doente no momento do diagnóstico e da determinação de planos terapêuticos. Devem ser integrados o mais precocemente possível, sendo necessário definir quais os doentes que devem beneficiar deste tipo de cuidados.

5. Radiobiologia

A radiobiologia é um campo imprescindível para a compreensão da resposta dos tecidos normais e malignos à radiação. Em RT, o uso das noções da radiobiologia permitem traçar um plano otimizado para os tratamentos do doente no que diz respeito a dose total, número de frações, tempo total do tratamento, probabilidade de controlo tumoral (TCP, do inglês *Tumour Control Probability*) e da probabilidade de complicações no tecido normal (NTCP, do inglês *Normal Tissue Complication Probability*), traduzindo-se assim na adoção de estratégias seguras e com uma terapêutica mais efetiva. (33) Como tal, a radiobiologia na RT proporciona a construção de protocolos, otimização do tratamento e, conseqüentemente melhor QoL.(34)

A radiação trata-se de um agente físico usado em RT para destruir células tumorais. Embora a radiação provoque dano também nas células normais, o objetivo da RT é maximizar a dose de radiação nas células malignas, minimizando a exposição das células saudáveis. Esta radiação designa-se por radiação ionizante, visto que causa danos moleculares nas células pela produção de iões, promovendo a ejeção de eletrões da órbita do átomo, que causam quebra de ligações químicas, produção de radicais livres e danos ao ácido desoxirribonucleico (ADN, do inglês *Deoxyribonucleic acid*). A grande maioria dos efeitos clinicamente significativos da RT deve-se a lesões irreparáveis de ADN que resultam numa perda da capacidade das células proliferativas em continuar a manter a divisão celular. (35,36)

A interação da radiação com os tecidos pode ser dividida em fase física, química e biológica. As alterações físicas correspondem à interação entre a radiação e os átomos constituintes do tecido. O período de tempo em que estes átomos e moléculas reagem com os outros componentes celulares através de rápidas interações químicas designa-se por fase química. (36)

As alterações biológicas podem ocorrer de duas maneiras distintas: direta e indireta. Por ação direta ocorre após a absorção da energia da radiação pelo meio biológico, ejeção de eletrões e interação direta dos eletrões ejetados com determinados componentes celulares, como ADN, ácido ribonucleico (RNA, do inglês *Ribonucleic acid*), ou proteína, provocando alterações estruturais e funcionais.(37)

Por ação indireta, os efeitos resultam da interação entre a radiação e o citoplasma, por exemplo, originando espécies quimicamente reativas, interagindo essas por sua vez com a

molécula alvo. A maioria das lesões induzidas pela radiação é feita através da ação indireta em moléculas de água, ocorrendo quebra de ligações químicas e conseqüentemente formação de radicais livres, que, por sua vez, se difundem na célula e causam danos nos átomos alvo. Os efeitos nocivos dos radicais livres são reforçados pela presença de oxigénio, combinando-se com os radicais de hidrogénio para originar um radical reativo-hidroperoxil. Os radicais livres provocam a quebra de ligações químicas nas moléculas, e conseqüentemente danos biológicos nas células. (36)

Os efeitos biológicos da radiação dependem de vários fatores como dose, taxa de dose, condições ambientais aquando da irradiação, radiosensibilidade celular e da distribuição espacial da deposição energética. (35)

No entanto, embora diferentes tipos de radiações ionizantes tenham a capacidade de produzir os mesmos efeitos biológicos, a extensão do efeito por dose unitária é diferente. A transferência linear de energia (LET, do inglês *linear energy transfer*) trata-se de um parâmetro que representa a deposição média energética por unidade de comprimento, da radiação incidente.(36)

Doses semelhantes de radiação de diferentes LET's não provocam a mesma resposta biológica. O termo que relaciona a efetividade da radiação de teste para a radiação de referência chama-se efetividade biológica relativa (RBE, do inglês *Relative Biological Effectiveness*). (36)

A irradiação de uma célula pode ter vários efeitos como atraso no processo de divisão celular, apoptose, insucesso reprodutivo, instabilidade genómica, mutação, transformação do fenótipo, resposta adaptativa à radiação, efeitos nocivos a células vizinhas ou não causar qualquer efeito na célula. (33,35)

Como tal, em RT, o efeito biológico é dependente de vários fatores, tais como, a sensibilidade do tumor à radiação, a sua localização e oxigenação, bem como e a dose de radiação administrada ao longo do tempo. Porém, já como acima referido, a radiação danifica tanto células normais quanto células tumorais, no entanto, devido à fase mitótica ser mais radiosensível e as células tumorais exibirem um crescimento mais acelerado que as células normais, o efeito da radiação é superior em células tumorais do que em células normais. (35)

6. Percurso do doente na RT

O percurso do doente no serviço de RT é constituído por diversas etapas que se encontram descritas seguidamente.

6.1 Primeira consulta

A primeira consulta consiste no primeiro contacto do doente com o serviço de RT. A consulta é efetuada pelo médico Radioncologista onde explica e esclarece todo o processo do tratamento, desde os procedimentos usados, à duração do tratamento e os possíveis riscos e efeitos inerentes ao tratamento, de modo a consciencializar o doente, esclarecendo todas as suas dúvidas e receios. Após a avaliação da histologia, localização e estadiamento do tumor, cabe ao Radioncologista decidir qual a técnica a usar e qual a prescrição de dose total, bem como a dose por fração a administrar, de maneira a que permita o melhor controlo da patologia e a minimização dos possíveis efeitos secundários nos órgãos adjacentes. (39)

6.2 CT de planeamento

Posteriormente, é realizada uma CT imprescindível para a execução do planeamento dosimétrico. É utilizada na descrição anatómica 3D do doente, recorrendo à utilização de radiação ionizante, oferecendo elevada resolução espacial e temporal. Em zonas anatómicas com densidades distintas são produzidas imagens com base nos diferentes valores de atenuação tecidual à radiação, sendo originada uma escala de contraste conhecida como unidades de Hounsfield (HU), que varia entre -1000HU (preto, que representa o ar) e 1000HU (tecidos de grande densidade como ossos, surgindo a branco) – permitindo, deste modo, a visualização do volume alvo e de todos os órgãos adjacentes.(40)

É estabelecido um posicionamento confortável e estável, com os devidos acessórios de imobilização, e através de marcadores radiopacos é referenciado um corte zero no doente, que consiste no cruzamento de três referências (uma no plano médio sagital e outras duas na hemiespessura do doente) com o auxílio do sistema de lasers existentes na sala. Posteriormente são efetuadas tatuagens na pele do doente nesse corte zero, que se deve localizar em zonas anatomicamente estáveis e próximas do volume alvo. De seguida, é realizada a marcação na CT do corte zero através das referências e realiza-se o exame de planeamento.

Porém, em doentes paliativos é imprescindível que se adapte o posicionamento às suas necessidades, de maneira a que seja o mais confortável possível ao longo das sessões de

tratamento, não provocando dor e que garanta a estabilidade e a reprodutibilidade do mesmo.(39)

6.3 Dosimetria

De seguida, é efetuado o planeamento dosimétrico do tratamento. Este planeamento consiste na delimitação de volumes alvo e órgãos de risco (OAR, do inglês *Organs at Risk*), e configuração dos campos de tratamento recorrendo às imagens volumétricas adquiridas na CT de planeamento disponíveis no *software* de planeamento de tratamento (TPS, do inglês *Treatment Planning System*). (28)

Para o planeamento dosimétrico são delineados volumes alvo, representados na figura nº5, como o *Gross Tumor Volume* (GTV), que representa o tumor macroscópico palpável e/ou a extensão visível; o *Clinical Target Volume* (CTV), onde é incluído todo o GTV com margem que tem em conta a doença subclínica como possível doença ganglionar microscópica; e o *Planning Target Volume* (PTV), que consiste no volume que contém o CTV com uma margem adicional, cuja função é assegurar que a dose prescrita é administrada ao CTV devido às incertezas do tratamento, isto é, uma margem que é dada para erros de posicionamento e resultantes da localização dos feixes (SM - *Set-up margin*) ou possíveis alterações provocadas pelo movimento dos órgãos (ITV- *internal target volume*). Com base nos OAR e no PTV é analisado um histograma de dose volume (DVH, do inglês *Dose-volume Histogram*). Este representa a distribuição de dose num determinado volume onde se pode verificar quais as doses que os órgãos de risco e volume de PTV e CTV recebem. Posteriormente a esta análise o planeamento é aprovado pelo médico responsável. (28)

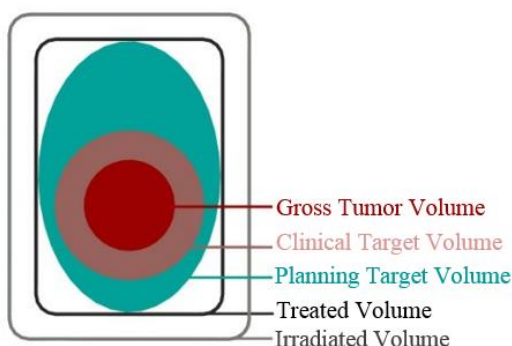


Figura nº 5 - Representação esquemática dos volumes de tratamento em RT- adaptado do ICRU-50 (41)

6.4 Tratamento

No seguimento de todas as fases acima referidas surge a fase do tratamento. Nesta fase, é estabelecido o posicionamento de acordo com o que foi estipulado aquando da realização da CT de planeamento, recorrendo-se aos mesmos acessórios de imobilização, de modo a que as tatuagens feitas coincidam com os três lasers que representam o corte zero. Posteriormente são realizados os desvios que determinam o isocentro.(39)

Durante todo o tratamento do doente são realizadas consultas de acompanhamento para avaliação dos efeitos secundários provocados pela radiação, nomeadamente perda de peso, fadiga, diarreia, náuseas e vómitos, etc.

6.4.1 Verificação do posicionamento do doente

Note-se que é de elevada relevância que o doente seja posicionado diariamente de igual modo como foi posicionado aquando da realização da CT de planeamento, evitando desta forma erros. Podem ocorrer dois tipos de erros, dos quais, erros sistemáticos, isto é, erros que sucedem durante várias frações do tratamento; ou podem originar discrepâncias significativas entre o que foi planeado e administrado; ou erros aleatórios, que podem surgir devido a falhas no posicionamento do doente ou ao movimento fisiológico das vísceras.(39)

Como tal, as imagens portais são imprescindíveis para a deteção e correção dos erros em RT e o aumento de precisão do *setup*. Permitem verificar o isocentro de tratamento quando comparadas com as DRR's (do inglês, *digitally reconstructed radiography*) criadas no Sistema de Planeamento, a partir da CT de planeamento. No entanto, têm como desvantagem terem apenas como referência as estruturas ósseas do doente, sendo que, estas não têm conta a posição de outros órgãos nem do volume alvo, visto que se tratam de imagens planares, não possibilitando também a deteção de desvios rotacionais. (28)

Outra técnica muito utilizada de verificação é a RT Guiada por Imagem (IGRT, do inglês *Image-guided radiation therapy*), que consiste na aquisição de imagens volumétricas para comparação do posicionamento e volumes do doente, comparando-os assim com a TC de Planeamento. O sistema de aquisição volumétrica mais usado é o *Cone-Beam CT* (CBCT), permitindo visualizar o volume alvo e os órgãos envolventes de modo a garantir que o PTV esteja na mesma posição antes e durante cada tratamento, de acordo com o planeado.(28)

7. Fracionamento

Existem duas abordagens para a administração da dose pretendida ao volume alvo no caso de metastização óssea, uma das quais é a RT conformacional tridimensional (3D-CRT, do inglês *three-dimensional conformal radiotherapy*). Esta modalidade surgiu com a introdução dos sistemas de planimetria, que permitiram uma maior rapidez e eficácia dos cálculos das distribuições de dose, possibilitando o cálculo da dose para a configuração de campos desejada através de feixes de radiação de intensidade uniforme conformados à geometria do alvo. Isto permite uma melhoria em termos de proteção dos OAR.(42,43)

Com o avançar da tecnologia surgiu a radiocirurgia corporal estereotáxica (SBRT, do inglês *Stereotactic Body Radiation Therapy*), cuja permite administrar elevadas doses de radiação em várias frações ou também numa fração única, na qual a dose total prescrita é administrada em lesões de dimensões reduzidas e bem definidas. Pode ser utilizada para o tratamento de metástases de vários tipos de tumores primários.(44)

A seleção de fração única ou múltiplas frações é dependente de diversos fatores relacionados com o doente e o tumor, tais como a radiorresistência, a sua localização em relação aos órgãos de risco e a existência ou não de tratamentos de RT prévios. Diretrizes recentes referem que qualquer recomendação de tratamento deve ir de encontro às necessidades individuais de cada doente e, como tal, deve ser escolhido o tipo de tratamento mais adequado entre as várias opções de fracionamento. (29)

Vários estudos que comparam a eficácia dos dois fracionamentos (fração única ou várias frações) demonstram que não existem diferenças significativas no controlo da dor, nem evidência de relação entre a dose total e a resposta ao tratamento. No entanto, alguns defendem que para localizações anteriormente irradiadas, a SBRT é uma técnica importante para re-irradiar o mesmo local de modo seguro, com doses suficientes para palição e/ou controlo local do tumor.(31,45)

Os esquemas de RT mais utilizados no tratamento de BM são: 8Gy numa única fração; 20Gy em cinco frações; 24Gy em seis frações e 30Gy em dez frações, existindo sempre possibilidades exequíveis, tal como se pode verificar na tabela seguinte, por critério clínico e dosimétrico.(45)

Tabela 1 – Indicação terapêutica para RT em BM. (30)

<i>Circunstâncias clínicas</i>	<i>Esquema terapêutico</i>		
	Técnica	Dose total	Frações
<u>Dor sem complicações</u>	3D-CRT	8Gy	1
	SBRT	15-24Gy	1
		18-36Gy	3-6
<u>Fraturas Patológicas</u>	3D-CRT	20Gy	5
		30Gy	10
	<u>Compressão Medular</u> <i>Pós cirurgia descompressiva</i>	3D-CRT	20Gy
		30Gy	10
		8Gy	1
<i>Terapêutica isolada</i>			
<u>Re-irradiação</u> <i>*Ensaíos Clínicos</i>	3D-CRT	8Gy	1
	SBRT*	10-30GY	1-5

8. Efeitos secundários

Os efeitos secundários do tratamento dependem de diversos fatores, tais como a dose total, o tamanho da lesão e a sua localização relativamente aos OAR. No entanto, não estão descritas diferenças de toxicidade entre os diferentes fracionamentos.(46)

A QoL do doente é fulcral na avaliação da eficácia geral do tratamento. Como tal, na maioria dos doentes com BM, a toxicidade aguda torna-se clinicamente mais importante do que as complicações tardias. No entanto, os doentes podem demonstrar fadiga, perda de apetite, reações cutâneas ou algum distúrbio gastrointestinal, de acordo com a zona tratada, que, deve ser ponderado tratamento profilático desses sintomas, de modo a garantir que o tratamento seja o menos doloroso e mais confortável possível para o doente.(23)

No final do tratamento são agendadas consultas de seguimento periódicas.(39)

PARTE II

Problemática e objetivos do estudo

2. Metodologia

2.1. Questão de Investigação e Objetivos

Delineou-se como questão de investigação a seguinte: Qual a influência da RT em doentes com BM no controlo da dor, isto é, avaliar o controlo das queixas álgicas após a terapia, e por conseguinte a QoL do doente.

Definiram-se como objetivos principais de investigação:

- Avaliação da dor e da QoL em doentes paliativos com diagnóstico de BM depois do tratamento de RT.

Como objetivos secundários definiram-se:

- Diferença da resposta à dor entre fração única ou hipofracionamento (várias frações).

2.2 Caracterização do estudo

O atual estudo pretende obter informação sobre a influência da RT em doentes com BM no controlo da dor e por conseguinte a sua QoL, com base num estudo descritivo através de uma revisão sistemática da literatura segundo o paradigma qualitativo. Esta consiste em sintetizar os resultados de vários estudos primários relacionados entre si através de métodos explícitos e reprodutíveis envolvendo um plano detalhado com uma determinada estratégia de pesquisa para avaliar criteriosamente sobre um tema específico com o objetivo de reduzir viés e erros aleatórios.(47,48)

2.3 Critérios de Seleção de Estudos

Os critérios de seleção têm como intuito individualizar as características dos estudos a conter na amostra. Quer na formulação da questão da investigação como na elaboração dos critérios de inclusão e exclusão de estudos recorreu-se à metodologia segundo PICOS.

- **Participants-** Idade superior ou igual a 18 anos; Diagnóstico clínico de BM;
- **Interventions-** Indicação para RT com intuito paliativo;
- **Comparisons-** resultados entre estudos;
- **Outcomes-** resposta do tratamento no alívio da dor; QoL.
- **Study design-** estudos qualitativos, controlados e randomizados.

Foram considerados critérios de inclusão todos os estudos com abordagem da influência da RT na dor e na QoL, cuja população tivesse idade superior ou igual a 18 anos com diagnóstico de BM e indicação de RT paliativa.

Como critérios de exclusão, foram considerados os seguintes: tratamentos oncológicos para BM que não incluíssem RT, artigos com indisponibilidade integral do texto, estudos publicados noutras línguas e fora da janela cronológica estabelecida, e também aqueles que seriam inconclusivos para o tema em questão.

2.4 Estratégia de Pesquisa

Os critérios utilizados no procedimento da pesquisa foram: (1) determinação do problema (2) identificação das palavras-chave (3) pesquisa na internet (4) seleção de artigos (5) descartar fontes irrelevantes (6) análise dos artigos.

Nesta revisão, foram incluídos artigos publicados entre 2001 a 2019 em Português, Inglês e Francês, estudos prospetivos, retrospectivos e questionários.

A pesquisa foi realizada em bases de dados bibliográficas através da análise de referências bibliográficas de artigos selecionados para inclusão nesta revisão publicados na Pubmed, Elsevier, APM, e Science Direct.

Na concretização da pesquisa de artigos recorreu-se à utilização do descritor MeSH para pesquisa de termos adequados ao tema da revisão. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave (MeSH Terms): “Radiotherapy”, “Palliative Care”, “Bone Metastasis” e “Pain”. As combinações utilizadas na pesquisa foram: “Radiotherapy” AND “Palliative Care”, “Radiotherapy” AND “Bone Metastasis”, “Radiotherapy” AND “Palliative Care” AND “Bone Metastasis” AND “Pain”.

2.4.1 Seleção de Estudos

Primeiramente foram selecionados os artigos com base na leitura do título e resumo, de acordo com o desenho do estudo e os critérios de inclusão pré-estabelecidos. Posteriormente, foram analisados para identificar todos os critérios pretendidos. Recorreu-se ao gestor de referências Mendeley Desktop (versão 1.14) Mendeley Ltd. © para a organização dos artigos recolhidos e eliminação de duplicados.

2.5 Procedimento de Recolha de Dados

A recolha de dados dos artigos que incorporam esta revisão foi executada evidenciando o tema do estudo, as particularidades da amostra, a análise de dor após RT, os *outcomes* medidos e as evidências do estudo.

2.6 Avaliação do Risco de Viés

A qualidade metodológica para cada estudo foi seguida de acordo com a metodologia PICOS com os critérios de inclusão e de exclusão precisos, evidência do desenho de estudo, características da amostra e meios de avaliação da dor.

2.7. Procedimentos Formais e Éticos

Para uma boa conduta ética deve estar implícito um conjunto de princípios éticos, que têm que ser cumpridos durante o decorrer da investigação. Primeiramente, devem respeitar-se e garantir-se os direitos de todos os intervenientes na investigação. Os intervenientes devem também ser salvaguardados de qualquer tipo de malefício que o estudo possa acarretar, predominando o benefício sobre o risco. Deve garantir-se a confidencialidade dos dados recolhidos. Todos os dados e informações recolhidas são única e exclusivamente usadas para fins curriculares e académicos, não tendo esta investigação qualquer tipo de interesses lucrativos.

Como tal, neste sentido, a fidelidade aos autores foi salvaguardada fazendo-se referência ao autor do artigo.

PARTE III

Apresentação e discussão dos resultados

3. Resultados

A figura 6 apresenta um fluxograma de seleção dos artigos após a pesquisa inicial.

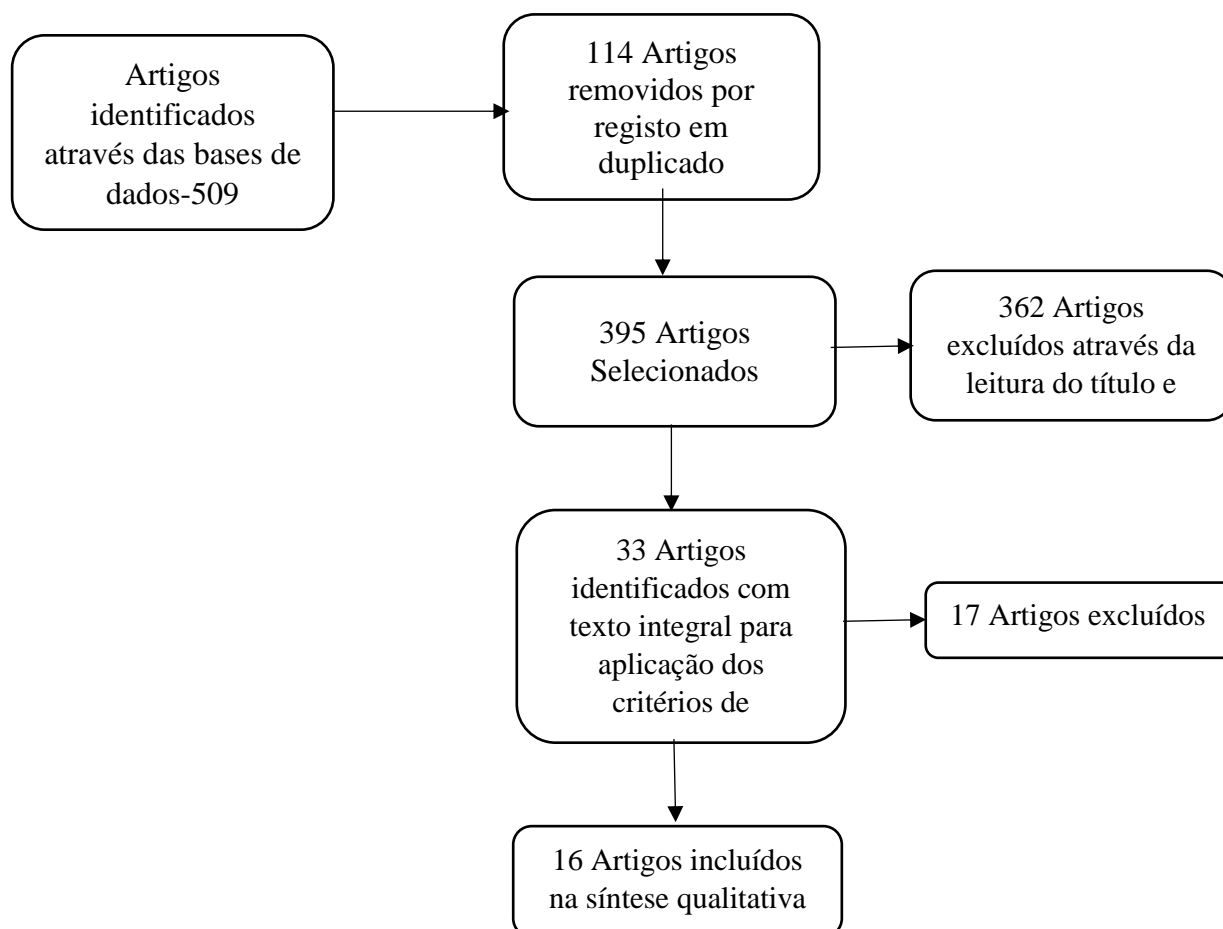


Figura nº 6 - Fluxograma da busca bibliográfica nas diferentes fases da revisão da literatura.

Após a pesquisa efetuada foram identificados 509 artigos, dos quais depois de aplicar os critérios de inclusão e exclusão resultaram 16 publicações que cumpriam os critérios necessários. Os artigos incluídos na revisão foram analisados de forma sistemática relativamente aos 4 seguintes critérios: autor/data, objetivo do estudo, metodologia e resultados. A tabela 2 apresenta uma avaliação sumária dos artigos incluídos.

Tabela 2 - Síntese dos artigos incluídos no estudo.

<i>AUTOR/ANO</i>	<i>Título</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Resultados</i>
Spencer et al, 2019	Net Pain Relief After Palliative Radiation Therapy for Painful Bone Metastases: A Useful Measure to Reflect Response Duration? A Further Analysis of the Dutch Bone Metastasis Study (49)	Estudo retrospectivo	Neste estudo, os doentes que responderam à RT paliativa obtiveram melhoria no controlo da dor em 56,6% resposta geral (RG) da sua vida restante.
Meeuse et al, 2010	Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life (50)	Estudo retrospectivo	A dor respondeu em cerca de metade (45%) dos doentes que sobreviveram ≤12 semanas após a randomização para o estudo holandês de BM.
Velden et al, 2018	Evaluation of effectiveness of palliative radiotherapy for bone metastases: a prospective cohort study (51)	Estudo de coorte prospetivo	Dos 432 doentes inscritos no estudo, 262 doentes (RG-61%) tiveram uma taxa de RC (25%) ou RP (36%) da dor. IM: BPI, o EORTC QLQ-C15-PAL, o EORTC QLQ-BM22 e o EQ-5D
Zeng L et al, 2012	Quality of Life After Palliative Radiation Therapy for Patients With Painful Bone Metastases: Results of an International Study Validating the EORTC QLQ-BM22(52)	Estudo de coorte prospetivo	Um mês após a RT, os doentes que responderam tiveram melhorias significativas em 3 dos 4 domínios do QLQ-BM22 e uma RP (32,7%)
Dennis K et al, 2011	Palliative Radiotherapy for Bone Metastases in the Last 3 Months of Life: Worthwhile or Futile?(53)	Estudo de coorte prospetivo	As taxas de RG foram de 70% (RP-66%) em 1 mês e 63% em 2 meses, que incluíram RC e RP de acordo com as definições do Consenso Internacional de BM. IM: ESAS e BPI.

Tabela 2 - Síntese dos artigos incluídos no estudo. (Continuação)

Chow E et al, 2001	Prospective patient-based assessment of effectiveness of palliative radiotherapy for bone metastases(54)	Estudo de coorte prospetivo	As taxas de RP da dor em 2, 4, 8 e 12 semanas foram 44, 42, 30 e 38%, respetivamente; enquanto as taxas de RC foram de 24, 32, 31 e 29%, respetivamente. A taxa de RG em 12 semanas foi de 67% e 74% num mês.
Clément-zhao et al, 2019	Effective delivery of palliative radiotherapy: A prospective study(55)	Estudo de coorte prospetivo	A RT paliativa foi concluída conforme originalmente planeado em 51 casos (79,9%), com um benefício clínico em 44 casos (68,8%-RG). O tratamento paliativo foi alcançado em 57 casos (89%). IM: ECOG-PS.
Chow E et al, 2004	Quality of Life after Local External Beam Radiation Therapy for Symptomatic Bone Metastases: A Prospective Evaluation (56) ESAS	Estudo de coorte prospetivo	Verificaram-se melhorias estatisticamente significativas com a RT paliativa na dor global, dor índice, ansiedade, sensação de bem-estar e falta de ar em ≥ 1 intervalo de acompanhamento.
Huisman M et al, 2015	Effectiveness of Repeat Radiotherapy for Painful Bone Metastases in Clinical Practice: A 10 Year Historical Cohort Study(57)	Estudo de coorte prospetivo	A RG à dor foi de 66% nos 162 doentes avaliáveis.
Wu Jsy et al, 2006	Palliative Radiotherapy Improves Pain and Reduces Functional Interference in Patients with Painful Bone Metastases: A Quality Assurance Study(58)	Estudo de coorte prospetivo	A RG foi de 72% (RP-55%). Verificou-se uma redução significativa para todos os sete itens de interferência funcional após o tratamento, sendo a maior melhoria a atividade geral (-2,4 / 10). Houve correlação significativa entre redução da dor e melhora na interferência funcional. IM:BPI.
Nguyen J et al, 2011	Palliative Response and Functional Interference Outcomes Using the Brief Pain Inventory for Spinal Bony Metastases Treated with Conventional Radiotherapy(59)	Estudo de coorte prospetivo	Todos as pontuações de dor e de interferência funcional diminuíram significativamente ao longo do tempo após RT. Em 3 meses, 64% dos doentes obtiveram uma RG=RP, visto que não se verificou nenhuma RC. IM:BPI.

Tabela 2 - Síntese dos artigos incluídos no estudo. (Continuação)

Caissie A et al, 2012	Assessment of Health-related Quality of Life with the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C15-PAL after Palliative Radiotherapy of Bone Metastases(60)	Estudo de coorte prospetivo e retrospectivo	Verificou-se uma melhoria não só no alívio da dor (RP-62% no 1º mês), mas também na QoL avaliada pelo QLQ-C15-PAL. Logo numa semana após a RT para BM.
Westhoff PG et al, 2014	Effect of age on response to palliative radiotherapy and quality of life in patients with painful bone metastases(61)	Estudo de coorte prospetivo	A maioria dos doentes idosos com BM dolorosas respondeu à RT e mostrou QoL geral comparável aos mais jovens. A idade não foi um preditor para a resposta à dor ou QoL. A taxa de RG à dor foi de 74%.
Kumar A et al, 2019	Radiation for Palliation: Role of Palliative Radiotherapy in Alleviating Pain / Symptoms in a Prospective Observational Study at Two Tertiary Care Centers(62)	Estudo de coorte prospetivo	Cerca de 88% e 93% dos doentes tratados no cobalto e LINAC, respetivamente, obtiveram alívio da dor e sintomas (RG-88% e 93% respetivamente). Contudo, no final de 3 meses diminuiu para 46% e 65% (RP), e manteve-se assim no final de 6 meses.
Gutiérrez L et al, 2014	Radiation therapy for the management of painful bone metastases Results from a randomized trial (32)	Estudo de coorte prospetivo	Verificou-se uma RG (79%) (RC-17% e RP- 62%) às 4 semanas em doentes que efetuaram fração única e em doentes que realizaram múltiplas frações a RC foi de 18% e a RP 70% (RG-88%).
Mendez LC et al 2017	Quality of life in responders after palliative radiation therapy for painful bone metastases using EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BM22 results of a Brazilian cohort(63)	Estudo de coorte prospetivo	De setembro de 2014 a outubro de 2015, 25 doentes com BM responderam à RT ou QT. Diminuição na pontuação da dor para metade (50%).

Nos estudos incluídos nesta revisão, a resposta à RT foi classificada segundo os *endpoints* do *International Bone Metastases Consensus*. Deste modo, a resposta completa (RC) foi definida como uma pontuação de dor de 0 sem necessidade concomitante de aumento do uso de analgésicos. A resposta parcial (RP) foi definida como redução da dor em pelo menos dois pontos sem aumento da ingestão de analgésicos ou, pelo menos, uma redução de 25% no uso de opióides sem que se verifique um aumento na pontuação da dor. Considerou-se progressão da dor quando existiu um aumento na pontuação da dor em dois pontos ou mais com ingestão de analgésico estável, ou ainda resposta indeterminada. (49,51-53,55,59,60,63)

Os diagnósticos primários mais comuns que receberam RT paliativa foram cancro de mama, pulmão e próstata.(32,49-52,57,58,62,63)

No estudo de Spencer e colaboradores, num total de 1.147 doentes abrangidos na coorte do estudo, cujo tempo de sobrevivência era conhecido em 849 doentes (74%) foram aplicados questionários de acompanhamento semanais durante as primeiras 12 semanas e questionários mensais até aos 24 meses, sendo os questionários classificados pelos *endpoints* do *International Bone Metastases Consensus*. A pontuação inicial mediana da dor foi de 7 com 26,7% dos doentes com consumo de opiáceos fortes (de grau 3 ou 4 da escada da dor da Organização Mundial da Saúde). Verificou-se que nos doentes que responderam à RT com tempo de sobrevivência conhecido apresentaram uma melhoria no controlo da dor em 56,6% (erro padrão, 1,34) (n = 539), das suas vidas restantes. A sobrevivência mediana após a RT foi de 29,6 semanas em toda a população e 18,9 semanas naqueles que morreram durante o estudo. (49)

Num estudo prospetivo de Meeuse e colaboradores, dos 1.157 doentes incluídos no *Dutch Bone Metastasis Study*, foram incluídos 274 (23,7%) doentes que sobreviveram ≤ 12 semanas após a seleção aleatória. Cento e trinta e oito (50%) doentes realizaram a RT em várias frações e 136 (50%) numa fração única. Os doentes classificavam a intensidade de dor em pelo menos 2 numa escala de avaliação numérica de 11 pontos. A resposta da dor foi calculada considerando as mudanças na intensidade da dor e o uso de analgésicos. Sessenta e oito por cento dos doentes consumiam medicação opióide, sendo que, apenas 5 doentes que realizaram RT em fração única recorreram à interrupção do uso de opióides sem aumento da intensidade da dor.

A pontuação média da intensidade da dor (\pm desvio padrão) foi de 7 (± 2). No entanto, perto do falecimento a pontuação da intensidade da dor diminuiu para 5 (± 3), em cerca de 45% dos doentes, sem diferenças significativas entre os locais do tumor primário. Ou seja, a dor

respondeu em cerca de metade dos doentes que sobreviveram ≤ 12 semanas. Porém destes doentes, 11% não chegaram a realizar ou não concluíram a RT e 9% não foram avaliados quanto à resposta. O tempo médio de resposta foi de 2 semanas (intervalo de 1 a 9 semanas) para a resposta à dor.

Durante o decorrer do estudo, 102 (40%) doentes alcançaram pelo menos uma vez uma pontuação de intensidade de dor abaixo de 5. Em 37% deles, a intensidade da dor permaneceu ≥ 5 e em 60% de todos os doentes que sobreviveram ≤ 12 semanas não obtiveram alívio da dor apesar da RT administrada.

A taxa de resposta à dor verificou-se em pelo menos 45% dos doentes que sobreviveram ≤ 12 semanas.(50)

Velden *et al*, compararam as coortes de outros estudos randomizados e verificaram taxas de resposta à dor (61%) semelhantes às do estudo efetuado pelos mesmos. Dos 432 doentes que participaram no estudo, relataram a sua pontuação de intensidade de dor numa escala de 0 (sem dor) a 10 (pior dor imaginável), e recurso à escala BPI, EORTC QLQ-C15-PAL, EORTC QLQ-BM22 e o EQ-5D, no início do estudo, 2,4,6 e 8 semanas, e 3 a 6 meses após a RT inicial e posteriormente a cada 6 meses.

Do total dos doentes, 262 (61%) obtiveram uma RP (36%) e RC (25%) (num intervalo de 2–12 semanas após a RT). O tempo médio para resposta foi de 4 semanas (intervalo de 1–15 semanas), contudo a duração média da resposta à dor foi de 21 semanas (intervalo de 0–190 semanas). A sobrevida mediana entre doentes com e sem uma resposta à dor diferiu significativamente (13 vs. 5 meses, respetivamente).

Para toda a coorte a pontuação de dor foi mais reduzida 6 semanas após a RT, no entanto, depois disso as pontuações médias de dor aumentaram novamente, porém eram mais baixas em comparação com a linha de base inicial.(51)

Zeng L *et al*, avaliaram a QoL após RT, dos quais 79 doentes que receberam RT paliativa, com avaliação em 59. Verificou-se que 22 doentes revelaram uma RP à dor, 29 tiveram uma resposta indeterminada e 8 demonstraram progressão da dor. Não detetaram doentes com uma RC à dor.

Um mês após a RT, os doentes que responderam à RT no alívio da dor obtiveram melhorias significativas em 3 dos 4 domínios da escala de QLQ-BM22 (local da dor, característica dolorosa

e interferência funcional) e na escala QLQ-C30 em 3 domínios (funcionamento físico, funcionamento cognitivo e dor).

Neste sentido, obteve-se uma melhoria nos aspetos psicossociais e no estado de saúde global nos doentes que responderam positivamente à RT em comparação aqueles que não obtiveram qualquer tipo de alívio, contudo não foi estatisticamente significativo.

Nos doentes com progressão da dor, observou-se um agravamento significativo na interferência funcional e na dor em comparação com aqueles que demonstraram uma RP.(52)

Dennis *K et al*, definiram como objetivo principal a determinação da eficácia da RT no alívio da dor em BM em doentes nos últimos 3 meses de vida. Obtiveram uma amostra de um total de 918 doentes, dos quais 232 que morreram no início do tratamento. Cinquenta e oito por cento dos mesmos efetuaram RT numa fração única. A resposta à dor foi avaliável para 109 (47%) doentes, que haviam completado os questionários (ESAS e BPI). As taxas gerais de resposta foram de 70% (3% RC e 66% RP) num mês, e 63% (RP) em dois meses, onde se verificam RC e RP de acordo com o Consenso Internacional de BM.(53)

Chow et al, avaliaram a eficácia da RT em BM onde classificaram a RC como uma pontuação de dor de 0 e a RP como uma redução da pontuação ≥ 2 ou uma redução $\geq 50\%$ da pontuação relativa à dor antes da RT. Dos 105 doentes incluídos no estudo referenciados para RT paliativa as taxas de RP à dor em 2, 4, 8 e 12 semanas foram 44, 42, 30 e 38%, respetivamente. No entanto, as taxas de RC foram de 24, 32, 31 e 29%, respetivamente. A taxa de RG nas 12 semanas foi de 67% e 74% no primeiro mês.(54)

Cinquenta e nove doentes foram incluídos na investigação de Clément-zhao *et al*, 2019, com BM (70,3%) e metastização cerebral (21,9%), cujos objetivos da RT residia no controlo da dor (43,8%), descompressão (21,9%) e hemostático (1,6%).

Num total de 57 doentes (89%) com indicação de RT paliativa, verificou-se necessidade de interrupção temporária do tratamento em seis casos e uma interrupção definitiva em 7 casos por agravado estado geral no desempenho durante a RT. Porém, a palição dos sintomas verificou-se em 44 casos (68,8%), com uma RC em 23 doentes (35,9%) e RP em 21 doentes (32,8%), sete doentes (11,9%) morreram um mês depois da conclusão da RT. (55)

O estudo de Chow *et al*, avaliou prospectivamente a QoL em doentes submetidos a RT. Foram avaliados 518 doentes com BM sintomática tratada, através da ESAS no início do estudo e 1,

2, 4, 8 e 12 semanas após irradiação. Obtiveram-se melhorias estatisticamente significativas após a RT na dor global, índice de dor, ansiedade, sensação de bem-estar e falta de ar. No entanto, a fadiga piorou tenuemente nas primeiras 2 semanas pós-RT. (56)

Huisman M *et al*, recolheram os dados relativamente à dor em 247 doentes já tratados com RT dos quais apenas estavam disponíveis dados de 162 doentes avaliáveis (65%). Dos 162, 107 alcançaram uma diminuição na dor, sendo a taxa de RG de 66%.

O tempo médio para a avaliação da resposta à dor foi de 4,6 semanas (intervalo de 2,0 a 11,7 semanas).

Desses 247 doentes submetidos a reirradiação, 24 (10%) foram submetidos a um segundo tratamento, cuja resposta foi avaliada em 11 doentes, onde oito relataram uma diminuição da dor (72%). Após o retratamento, a sobrevivência global mediana foi de 7,1 meses. Na fase de rerradiação, 33% dos doentes não usaram opióides ou realizaram analgesia leve, e a 65% dos doentes demonstrou dor leve a moderada. Como tal, a repetição da RT deve ser considerada em doentes com dor óssea persistente. (57)

No estudo de Wu JSY *et al*, a RG da dor foi de 72% em 4-8 semanas após a RT paliativa em 109 doentes que forneceram avaliações de dor antes e após RT, cujos apresentaram um consumo estável ou reduzido de analgésicos opióides (61%). As taxas de RG e RC foram 72% (78/109) e 17% (18/109), respetivamente. A dor média caiu em mais de dois pontos em uma escala de 10 pontos tanto para a pontuação média da dor (antes RT-5,2; depois RT-2,5).

Dos 7 itens de interferência funcional avaliáveis na escala BPI verificou-se uma redução significativa para todos eles após a RT, sendo a atividade geral a melhoria mais significativa. Existiu também, uma correlação significativa entre redução da dor e melhoria na interferência funcional. Quando se combinou a taxa de resposta com a analgesia para dor o resultado foi de 54% (59/109). Porém, as taxas de RG para os subgrupos de doentes que mostraram dor severa (7-10 / 10) foi de 85% e na moderada (4-6 / 10) foi de 58% (23/40). (58)

De acordo com Nguyen J *et al*, foram avaliados 109 doentes tratados com RT paliativa ao longo de três meses após o tratamento. A resposta à dor foi determinada recorrendo à ferramenta do BPI, onde se encontrou que todas as pontuações de dor e de interferência funcional diminuíram significativamente ao longo do tempo após o tratamento. No primeiro mês verificou-se uma RP de 58%, após três meses 64% e apenas 5% apresentaram progressão da dor. (59)

Dos 178 doentes que receberam RT para BM dolorosas no estudo de Caissie e colaboradores, completaram o questionário QLQ-C15-PAL antes e após o tratamento (1^o e 2^a semana e 1 e 2 meses) após o primeiro dia de RT. A RG da RT foi de 45% na 1^a semana ($n = 21$) (RP- 41%, RC-4%); 62% na 2^a semana ($n = 28$) (RP-58%, RC-4%); 62% no 1^o mês ($n = 58$) (RP-60%, RC-2%) e 65% no 2^o mês ($n = 38$) (RP-60%, RC-5%).

Em geral, verificou-se uma diminuição significativa da dor, insónia, obstipação (efeito colateral do uso de opióides) e melhoria no funcionamento emocional no primeiro mês após a RT, a QoL geral melhorou significativamente no 2^o mês, o que reflete não só uma melhoria no alívio da dor bem como num aumento da QoL. (60)

O declínio do desempenho e a multimorbidade em doentes idosos com BM podem resultar em menor benefício aquando dos tratamentos de RT, como tal, Westhoff PG *et al*, decidiram investigar se a idade é um fator preditor para a resposta à dor e a QoL após a RT. A taxa geral de resposta à dor foi de 74%. Não se verificaram diferenças significativas quanto à resposta à dor entre as coortes: 78% (<65 idade), 74% (65–74 idade) e 67% (≥ 75 anos). Porém, na QoL basal, existiu uma diferença significativa no nível de atividade, onde se mostrou menos benéfico em doentes mais idosos do que em doentes mais jovens. A resposta à dor foi significativamente relacionada com a melhoria da QoL. (61)

Num total de 304 doentes, 167 foram tratados em acelerador linear (LINAC) e 137 doentes no equipamento Cobalto-60 com intenção paliativa. Cerca de 88% e 93% dos doentes tratados no cobalto e LINAC, respetivamente, obtiveram resposta à dor. Contudo, no final de 3 meses a RP diminuiu para 46% e 65%, e manteve-se assim no final de 6 meses.

De uma perspetiva geral, 76% dos doentes tratados no Cobalto e 86% dos no LINAC apresentaram alívio da dor e, 62% e 79% dos doentes demonstraram maior QoL tratados no cobalto e LINAC, respetivamente. (62)

Gutierrez e colaboradores, avaliou um total de 90 doentes a intensidade média da dor antes a RT com a escala VAS foi de 7,8, sendo que, o tempo médio da mesma foi de 2,92 meses.

Foi observada uma taxa de RG à dor de 79% em 4 semanas, 17% RC e 62% RP em doentes tratados com fração única. E em doentes tratados em múltiplas frações a RC e RP foi de, 18% e 70%, respetivamente (RG 88%). Aos 3 meses, RC, RP e RG foram 13%, 53% e 66% em

fração única e 15%, 59% e 74% em múltiplas frações. A média de duração da RG foi de 26 semanas em tratamento de múltiplas frações e 23 semanas para fração única, porém as diferenças não são estatisticamente significativas. (32)

No estudo de Mendez *et al*, de 33 doentes com BM, 25 doentes alcançaram uma RC ou RP à dor. Em resposta à escala QLQ-BM 22, as pontuações médias do início do estudo foram local da dor (PS) 39, características da dor (PC) 61, interferência da função (FI) 49 e aspetos psicossociais (PA) 57. Depois de 2 meses, as pontuações foram PS-27, PC-37, FI-70 e PA- 59. Verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa nos itens PS, PC, FI. Em resposta à escala QLQ-C30, apenas o item da dor demonstrou uma redução significativa de 33 pontos no domínio da pontuação mediana da dor (66 para 33). (63)

Relativamente ao fracionamento, não se observou nenhuma diferença na resposta à dor pós-RT paliativa de fração única e múltipla, onde ambos os regimes foram igualmente eficazes.(49,50) A RT em fração única mostrou-se tão eficaz para o controlo da dor quanto os cursos de multifração com taxas de resposta de aproximadamente 60%.(51)

Porém, apesar das taxas de resposta semelhantes entre ambos os fracionamentos, a justificação para o uso de RT em múltiplas frações é frequentemente a durabilidade da resposta, ou seja, menor incidência para re-irradiação. Como comprovou Spencer, em que verificou re-irradiação após fração única em 26% dos doentes com data conhecida de óbito comparativamente com 7,9% após 24 Gy em multifrações.(49)

Por outro lado, a fração única é considerada o regime padrão com resposta à dor em cerca de 70% dos doentes, sendo um tratamento único mais conveniente para os doentes e serviços de RT. (49)

4. Discussão

O principal objetivo do presente estudo foi avaliar a influência da RT em doentes portadores de BM, tendo sido a revisão baseada em estudos que avaliassem a intensidade da dor antes e depois da RT recorrendo a IM para avaliação da mesma.

Após a análise dos vários estudos, verificámos que os três tumores primários mais comuns em todos os estudos foram os de mama, pulmão e próstata. A localização mais frequente de BM foi a coluna vertebral, corroborando com a literatura já existente.(30,51,59)

Como já referido anteriormente, o principal objetivo dos CP é aliviar os sintomas de forma eficaz e eficiente, mantendo o máximo de QoL durante a vida do doente. No entanto, as intervenções indicadas dependem muito do estado clínico do doente, da gravidade da doença e da sintomatologia associada. Para BM os CP são a melhor abordagem para com o doente, porém os resultados reais e ideais são difíceis de definir e medir.(62) Contudo, os resultados obtidos nesta revisão de literatura foram os esperados. Verificou-se que existem muitas evidências do papel da RT em BM e qual a sua influência na resposta à dor. De facto, Dennis, Clément-zhao, Cassie e Gutierrez verificaram uma taxa de RG num mês de 70%, 68,8%, 62% e, 79% (fração única) e 88% (múltiplas frações), respetivamente. Wu e colaboradores corroboraram com uma RG de 72% no intervalo de um a dois meses.(53, 55,58, 60)

Nguyen J e Velden e colaboradores, também sugeriram que cerca de 64% e 61% dos doentes, respetivamente, que receberam RT, obtiveram alívio parcial da dor (51,59) () No estudo de Mendez *et al*, observou-se uma redução de 50% no domínio da pontuação mediana da dor (66 para 33) no intervalo de dois meses.(63)

Em confronto, Meeuse e colaboradores demonstraram que pelo menos 45% dos doentes com BM que sobreviveram ≤ 12 semanas obtiveram resposta à dor. A taxa foi relativamente mais baixa comparativamente a outros estudos e pode dever-se ao facto da amostra ser maioritariamente constituída por doentes com tumor primário pulmonar, sendo que este cancro apresenta uma resposta menos favorável à RT para BM.(50,51) Zeng L *et al*, relataram avaliações da QoL com base na escala QLQ-BM22 e QLQ-C30 para os 59 doentes avaliáveis. Verificou-se uma taxa de RP de 37,2% e melhorias significativas em vários domínios das escalas (local da dor, característica dolorosa e interferência funcional, funcionamento físico, funcionamento cognitivo e dor).(52)

Apesar da expectativa de vida limitada em CP, Dennis relata melhorias no alívio da dor após a RT paliativa com taxas de RG favoráveis e defende que, doentes cuja sobrevivência

estimada seja de três meses ainda devem ser considerados para a RT paliativa de maneira a que a QoL dos mesmos seja otimizada, ainda que bastante limitada, no sentido de existir um alívio de dor e por conseguinte maior QoL. Como tal, a RT não deve ser negligenciada como tratamento paliativo no final da vida.(53)

Após a análise completa dos resultados supracitados verificou-se que a RT se mostrou como um método eficaz para paliar BM, sendo que, a maioria dos estudos defende o uso de RT para obtenção do alívio da dor. Verificando-se que as taxas de RG à dor foram maioritariamente favoráveis num intervalo entre 56,6% e 93% nos estudos incluídos nesta revisão, permitindo reduzir ou não aumentar a analgesia, minimizando os efeitos colaterais dos mesmos, tratando-se de um método relativamente simples para o doente e de baixo custo. Como se verificou, no estudo de Kumar onde 76% dos doentes tratados no Cobalto e 86% dos no LINAC, apresentaram alívio da dor e demonstraram maior QoL.(62)

Constatou-se também, que a dor influencia de forma negativa as atividades de vida diárias e por conseguinte uma má QoL. Doentes que recebem RT paliativa precocemente demonstraram melhor QoL, com taxas de função depressiva diminuídas e melhor sobrevida. O aumento da QoL, quer a nível de sintomatologia, quer a nível funcional, é fundamentalmente o resultado perante o alívio da dor que os doentes experimentam pós-RT paliativa surgindo um melhor estado geral.(52,60).

Relativamente à eficácia do re-tratamento de RT no alívio da dor, Huisman M *et al*, relataram resultados de 247 doentes tendo sido obtida uma taxa de RG de 66%. Do total de doentes da amostra inicial 10% dos mesmos foram submetidos a um segundo re-tratamento, cuja resposta foi igualmente avaliada onde se verificou uma diminuição da dor de 72%. Demonstrou, também que, doentes que obtiveram resposta à RT inicial eram mais propensos a alcançar uma resposta novamente, porém os doentes encontravam-se em um estádios mais avançados da doença e com desempenhos menores comparativamente à primeira irradiação. No entanto, este estudo mostra que a sobrevivência após o retratamento ainda pode ser substancial em doentes com prognósticos favoráveis e como tal, é relevante otimizar CP neste grupo de doentes para manter a QoL. (57)

Embora a doença seja incurável, é crucial encontrar-se o tratamento paliativo ideal, tanto para uma perspetiva de curto ou a longo prazo.(32)

Neste sentido, a abordagem terapêutica para BM deve dirigir-se não só apenas para prolongar a sobrevivência mas, fundamentalmente fazer com que esse mesmo tempo seja vivido

com a melhor QoL possível, quer para o doente, quer para as suas famílias. Deste modo, é importante uma avaliação da QoL podendo fornecer dados para uma tomada de decisão mais racional e possibilitando, desta forma uma melhoria dos cuidados prestados aos doentes. (64)

Salienta-se um componente comum em todos os estudos, a durabilidade de todos eles, tratam-se de estudos de curta duração que não incluem os efeitos a longo prazo. Ainda assim, ao perscrutar-se a eficácia da RT, e atendendo às questões de investigação construídas deste estudo, com os resultados verificados, e à semelhança de vários estudos já existentes constata-se que a maioria dos doentes experienciou uma RP num intervalo entre 32,7% e 62% da dor, e por conseguinte uma RP à RT sendo que, alguns experienciaram RC entre 4% e 35,9%, e outros mantiveram a intensidade da dor no decorrer e após o término da RT.(57)

No que concerne ao esquema terapêutico, relativamente à resposta da RT no alívio da dor perante uma fração única ou tratamento multifracionado, verificou-se uma taxa de resposta equivalente sem diferenças estatisticamente significativas, sendo que, continuam a mostrar resultados semelhantes no controlo da dor e toxicidades. Porém a taxa de re-tratamento mostrou-se mais frequente em tratamento de fração única e a taxa de fratura patológica é 3,75 vezes maior.(32,51,59,62)

Por outro lado, quando os doentes são sujeitos à RT com o regime de múltiplas frações e se encontram num estado de saúde muito debilitado cuja esperança de vida é relativamente curta, podem não completar o tratamento planeado, corroborando com a ideia de que a RT numa única fração permite uma palição eficaz. Em termos logísticos, de recursos humanos de saúde e principalmente para os doentes e familiares seria preferencial a realização do tratamento numa única sessão minimizando desta forma, o número de visitas do doente ao serviço de RT. Esta opção também reduz o tempo de uso do equipamento de tratamento, permitindo a realização de tratamentos a mais doentes que são tratados diariamente. Porém, nem todas as unidades de tratamento possuem condições necessárias para fazer este tipo de tratamento. (49,50)

No que toca à toxicidade da RT, e conseqüentemente os efeitos secundários da mesma, não foram obtidos dados para o presente estudo.

Torna-se de relevo referir que apesar da metodologia aplicada encontraram-se algumas limitações do estudo, ressalta a avaliação da dor em semanas díspares após RT entre os vários estudos incluídos, reduzida amostragem de doentes, o uso concomitante de outras terapias para além da RT, como a QT e a medicação antiálgica, a presença não só de BM, como de metástases com outras localizações. Bem como a amostragem de doentes que não completou os respetivos

IM para avaliação de dor, não sendo feito um acompanhamento contínuo e concluído, como seria ambicionável de modo a ser reduzido o viés. (52,53,55,59,60,63)

É de referir que devido à limitada vida útil dos doentes, os estudos nem sempre conseguem obter uma resposta da dor à RT, quer seja por progressão da doença, quer seja por falecimento.(59)

Apesar dos resultados verificados, ainda se verificam muitas limitações na ligação entre os CP e a RT, a sua interação é por vezes negligenciada, talvez pela falta de conhecimentos sobre o papel da RT no controlo de sintomatologia ou pela apreensão dos efeitos das toxicidades tardias e as co-morbilidades que daí podem ser resultantes. Como tal, é importante a educação nas instituições de ensino de saúde na abordagem aos CP, abrangendo os princípios básicos de controlo de sintomatologia, comunicação e objetivos dos CP, questões psicossociais, culturais, espirituais e éticas, para que, os doentes possam favorecer dos tratamentos disponíveis, como a RT, por exemplo, e serem referenciados para os mesmos.(65)

5. Conclusões

Considerando-se a dor como o 5º sinal vital, é fulcral a avaliação da mesma para o seu controlo e alívio mais eficaz, através de IM adaptados à idade, estado clínico, simplicidade de aplicação e aptidões cognitivas, tratando-se de uma abordagem multidisciplinar.

A RT demonstrou ser eficaz em grande percentagem dos doentes através do seu planeamento rigoroso com que é executado, sendo possível obter-se uma boa distribuição da dose ao volume alvo, minimizando os eventuais efeitos secundários, apresentando uma melhoria nos resultados do tratamento para doentes paliativos.

Porém, existe um longo trajeto a percorrer quanto ao mecanismo da dor em BM de acordo com as opções terapêuticas disponíveis, bem como na aplicação de técnicas avançadas (SBRT) em RT.

Como considerações finais, é essencial ressaltar os resultados significativos obtidos no controlo da dor, na QoL e nos variados itens avaliáveis pelos doentes pós-RT, como por exemplo, a interferência funcional. Podemos concluir deste modo, que se verifica uma melhoria geral da QoL dos doentes paliativos com BM submetidos a RT.

Através desta revisão da literatura os dados analisados permitem concluir que a RT é um tratamento eficaz no controlo da dor em doentes com BM.

Nas terapêuticas administradas em CP deve existir uma abordagem multidisciplinar, de modo a serem desenvolvidas estratégias na melhoria dos cuidados prestados aos doentes, no sentido de oferecer um controlo no alívio da dor e por conseguinte melhoria na QoL.

Relativamente ao que a literatura preconiza no que toca ao esquema terapêutico quer seja executado em múltiplas frações ou fração única, o alívio da dor é equivalente entre ambos. Contudo, já como referido anteriormente o esquema de fração única pode ser mais satisfatório para o doente e para os seus cuidadores, sendo menos dispendioso, porém a decisão terapêutica deve conjugar com muitos outros fatores e deve ser tomada de acordo com toda a equipa multidisciplinar, avaliando o que é mais benéfico para o doente. Deve-se encontrar um equilíbrio entre os potenciais benefícios do tratamento e a inconveniência do mesmo, de acordo com a situação clínica de cada doente.

Como investigação futura seria interessante estudar uma plataforma digital que permitisse registar a intensidade da dor, quer a curto prazo, antes, durante e logo após a terapêutica, ainda que os efeitos não sejam imediatos, quer a longo prazo, permitindo um seguimento do doente com registos mais completos da sintomatologia da dor no decurso da

vida restante. Estendendo os momentos de avaliação de dor a 1 ano, quando fosse possível, abrangendo todas as terapêuticas incluídas no processo incluindo a avaliação da QoL do doente na prática clínica diária.

6. Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Definition of Palliative Care [Internet]. WHO. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
2. Lutz ST, Jones J, Chow E. Role of Radiation Therapy in Palliative Care of the Patient With Cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(26):2913–9.
3. Wong E, Hoskin P, Bedard G, Poon M, Zeng L, Lam H, et al. Re-irradiation for painful bone metastases – A systematic review. *Eur Soc Radiother Oncol*. 2014;110(1):61–70.
4. Bernardo A, Monteiro C, Simoes C, Ferreira C, Pires C, Pinto C, et al. Desenvolvimento dos Cuidados Paliativos em Portugal. *Associação Portuguesa de Cuidados Paliativos*. 2016;64.
5. Ibrahim T, Mercatali L, Amadori D. A new emergency in oncology : Bone metastases in breast cancer patients (Review). *Oncol Lett*. 2013;6:306–10.
6. Free MM. Cross-cultural conceptions of pain and pain control. 2002;15:143–5.
7. Treede R. The International Association for the Study of Pain definition of pain : as valid in 2018 as in 1979 , but in need of regularly updated footnotes. *PAIN Reports*. 2018;3:3–5.
8. IASP Terminology [Internet]. 2017 [cited 2019 Dec 20]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>
9. Saúde D-G da. A Dor como 5º sinal vital. Registo sistemático da intensidade da Dor [Internet]. DGS. Lisboa; 2003 [cited 2020 Dec 11]. p. 4. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/circular-normativa-n-9dgcg-de-14062003-pdf.aspx>
10. Sholjakova M, Durnev V, Kartalov A, Kuzmanovska B. Pain Relief as an Integral Part of the Palliative Care. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(4):739–41.
11. Yamanaka M. A Concept Analysis of Self - Management of Cancer Pain. *Asia-Pacific J Oncol Nurs*. 2018;5(3):254–61.
12. Barbosa A, Pina PR, Tavares F, Neto IG, editors. *Manual de Cuidados Paliativos*. 3ª. Lisboa; 2016. 978 p.
13. Azevedo-santos IF, Alves IGN, Neto ML de C, Badauê-Passos D, Santana-Filho VJ, Santana JM de. Validação da versão Brasileira da Escala Comportamental de Dor (Behavioral Pain Scale) em adultos sedados e sob ventilação mecânica. *Brazilian J Anesthesiol* [Internet]. 2017;67(3):271–7. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2015.11.006>

14. Correll DJ. *The Measurement of Pain : Objectifying the Subjective*. 2006.
15. Program RPC. *Guidelines for using the Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)*. Capital Health. 2001.
16. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Graeff A De, Groenvold M, Koller M, et al. *EORTC QLQ-C30 Sprangers on behalf of the EORTC Quality of Life Group*. Brussels; 2008. 427 p.
17. Groenvold M, Petersen MA, Aaronson NK, Arraras JI. *EORTC QLQ-C15-PAL : The new standard in the assessment of health-related quality of life in advanced cancer? Palliat Med*. 2006;(April).
18. Chow E, Bottomley A. *Understanding the EORTC QLQ-BM22, the module for patients with bone metastases*. *J Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2009;9(5):461–5.
19. Ferreira pl, Ferreira In, Pereira In. *Contributos para a Validação da Versão Portuguesa do EQ-5D*. *Acta Med Port*. 2013;26(6):664–76.
20. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, Alshahrani S, Bashir S, et al. *Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals*. *Case Rep Oncol*. 2019;12:728–36.
21. Berenson J, Rajdev L, Broder M, Berenson JR, Rajdev L. *Pathophysiology of Bone Metastases ND SC*. 2006;4047.
22. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. *Bone metastases : an overview*. 2017;11.
23. *Bone Metastasis*. American Cancer Society. 2016. p. 22.
24. Łukaszewski B, Nazar J, Goch M, Łukaszewska M, Stępiński A, Jurczyk MU. *Diagnostic methods for detection of bone metastases*. *Natl Cent Biotechnol Inf*. 2017;21(2):6.
25. Silva R. *Medicina Nuclear-Sistema Osteoarticular*. Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra; 2017.
26. Ngo M, Han A, Lakatos A, Beck AH, Weissman IL, Boiko AD, et al. *Antibody Therapy Targeting CD47 and CD271 Effectively Suppresses Melanoma Metastasis in Article Antibody Therapy Targeting CD47 and CD271 Effectively Suppresses Melanoma Metastasis in Patient-Derived Xenografts*. *CellReports [Internet]*. 2016;16(6):1701–16.

- Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2016.07.004>
27. Spencer K, Parrish R, Barton R, Henry A. Palliative Radiotherapy. *BMJ Journals* [Internet]. 2018;821(March):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.k821>
 28. Vicente P. *Dosimetria Clínica*. Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra; 2016.
 29. Ferrão ARC. The treatment of bone metastases with single fraction or multiple fractions with 3D CRT or SBRT : systematic review article. *SAÚDE Tecnol*. 2015;14:36–41.
 30. Felice F De, Piccioli A, Musio D, Tombolini V. The role of radiation therapy in bone metastases management. *Oncotarget*. 2017;8(15):25691–9.
 31. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Chb MB, Petit J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases : Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2017;7(1):4–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ppro.2016.08.001>
 32. Gutiérrez L, Salas C, Angulo E, Ingunza L De. Radiation therapy for the management of painful bone metastases : Results from a randomized trial. *Reports Pract Oncol Radiother* [Internet]. 2014;19(6):405–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2014.04.009>
 33. Mesbahi A, Rasouli N, Mohammadzadeh M, B NM, H OT. Comparison of Radiobiological Models for Radiation Therapy Plans of Prostate Cancer: Three-dimensional Conformal versus Intensity Modulated Radiation Therapy. *J Biomed Phys Eng*. 2019;9(3):267–78.
 34. Bese NS. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:654–66.
 35. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh K. *Cancer and Radiation Therapy : Current Advances and Future Directions*. International Journal Med Sciences. 2012;9(3):193–9.
 36. Joiner M, Kogel A van der. *Basic Clinical Radiobiology*. Edward Arn. Reino Unido; 2009. 391 p.
 37. Marta GN. *Radiobiologia : princípios básicos aplicados à prática clínica*. 2014;19(11):2013–5.
 38. *Report of the radiotherapy and related radiobiology progress*. National Cancer Research Institute. Reino Unido; 2003.
 39. Mariano MJC. *Métodos e Técnicas em Radioterapia*. Escola Superior de Tecnologia da

Saúde de Coimbra; 2016.

40. Inacio A. Técnicas de Imagem Por Tomografia Computadorizada. 2016.
41. Berthelsen AK, Dobbs J, Kjellen E, Landberg T, Moller TR, Nilsson P, et al. What ' s new in target volume definition for radiologists in ICRU Report 71 ? How can the ICRU volume definitions be integrated in clinical practice ? *Cancer Imaging*. 2007;(7):104–16.
42. Mercier C, Dirix P, Ost P, Billiet C, Joye I, Vermeulen P, et al. A phase III randomized-controlled , single- blind trial to improve quality of life with stereotactic body radiotherapy for patients with painful bone metastases (ROBOMET). *BMC Cancer*. 2019;19:1–9.
43. Lee J, Lee SH. Selecting the Appropriate Radiation Therapy Technique for Malignant Spinal Cord Compression Syndrome. *Front Oncol*. 2019;9(March):1–4.
44. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) [Internet]. Centro de Oncologia MD Anderson da Universidade do Texas. 2020 [cited 2019 Dec 15]. Available from: <https://www.mdanderson.org/patients-family/diagnosis-treatment/treatment-options/stereotactic-body-radiation-therapy.html>
45. Wu JS-Y, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol*. 2003;55(3):594–605.
46. Macià M. Radiobiology of stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Reports Pract Oncol Radiother* [Internet]. 2017;22(2):86–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2017.02.010>
47. Gopalakrishnan S, Ganeshkumar P. Systematic Reviews and Meta-analysis : Underst Evidence in Primary Healthcare. *J Fam Med Prim Care*. 2013;2(1):9–14.
48. Uman LS. Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(1):57–9.
49. Spencer K, Velikova G, Henry A, Westhoff P, Hall P ter, Linden YM Van Der. Net Pain Relief After Palliative Radiation Therapy for Painful Bone Metastases : A Useful Measure to Reflect Response Duration ? A Further Analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiat Oncol Biol* [Internet]. 2019;105(3):559–66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.07.009>
50. Meeuse JJ, Linden YM van der, Tienhoven G van, Rijk O. B. Gans, Jan Willem H. Leer, MD P, Reyners ; An K. L. Efficacy of Radiotherapy for Painful Bone Metastases During the Last 12 Weeks of Life. *Am Cancer Soc*. 2010;2716–25.

51. Velden JM van der, Linden YM van der, Versteeg AL, Jorrit-Jan V, Gerlich AS, Pielkenrood BJ, et al. Evaluation of effectiveness of palliative radiotherapy for bone metastases: a prospective cohort study. *J Radiat Oncol*. 2018;7(4):325–33.
52. Zeng L, Chow E, Bedard G, Zhang L, Fairchild A, Vassiliou V, et al. Quality of Life After Palliative Radiation Therapy for Patients With Painful Bone Metastases : Results of an International Study Validating the EORTC QLQ-BM22. *Radiat Oncol Biol [Internet]*. 2012;84(3):e337–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.05.028>
53. Dennis K, Wong K, Zhang L, Culleton S, Nguyen J, Holden L, et al. Palliative Radiotherapy for Bone Metastases in the Last 3 Months of Life : Worthwhile or Futile ? *Clin Oncol [Internet]*. 2011;23(10):709–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2011.05.004>
54. Chow E, Wong R, Hruby G, Connolly R, Franssen E, Fung KW, et al. Prospective patient-based assessment of effectiveness of palliative radiotherapy for bone metastases. *J Eur Soc Radiother Oncol*. 2001;61(1):77–82.
55. Clément-zhao A, Luu M, Bibault J, Daveau C, Kreps S, Jaulmes H. Effective delivery of palliative radiotherapy : A prospective study Réalisation effective de la radiothérapie palliative : une étude prospective. *Cancer / Radiother [Internet]*. 2019;23(5):365–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2018.09.006>
56. Chow E, Hruby G, Davis L, Holden L, Schueller T, Wong R, et al. Quality of Life after Local External Beam Radiation Therapy for Symptomatic Bone Metastases : A Prospective Evaluation. *Support Cancer Ther [Internet]*. 2004;1(3):179–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.3816/SCT.2004.n.010>
57. Huisman M, Verkooijen HM, Linden YM Van Der, Bosch MAAJ Van Den, Vulpen M Van. Effectiveness of Repeat Radiotherapy for Painful Bone Metastases in Clinical Practice : A 10 Year Historical Cohort Study. *Clin Oncol [Internet]*. 2015;27(8):472–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2015.04.005>
58. Wu JSY, Monk G, Clark T, Robinson J, Eigl BJC, Hagen N. Palliative Radiotherapy Improves Pain and Reduces Functional Interference in Patients with Painful Bone Metastases : A Quality Assurance Study. *J Clin Oncol*. 2006;18:539–44.
59. Nguyen J, Chow E, Zeng L, Zhang L, Culleton S, Holden L, et al. Palliative Response and Functional Interference Outcomes Using the Brief Pain Inventory for Spinal Bony Metastases Treated with Conventional Radiotherapy. *Clin Oncol [Internet]*.

- 2011;23(7):485–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2011.01.507>
60. Caissie A, Zeng L, Nguyen J, Zhang L, Jon F, Dennis K, et al. Assessment of Health-related Quality of Life with the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C15-PAL after Palliative Radiotherapy of Bone Metastases. *Clin Oncol [Internet]*. 2012;24(2):125–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2011.08.008>
61. Westhoff PG, Graeff A De, Reyners AKL, Monninkhof EM, Rodenhuis CC, Vulpen M Van, et al. Effect of age on response to palliative radiotherapy and quality of life in patients with painful bone metastases. *Radiother Oncol [Internet]*. 2014;111(2):264–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.03.017>
62. Kumar A, Mukundan H, Bhatnagar S, Sarin A, Taneja S, Sahoo S. Radiation for Palliation : Role of Palliative Radiotherapy in Alleviating Pain / Symptoms in a Prospective Observational Study at Two Tertiary Care Centers. *Indian J Palliat Care*. 2019;25(3):391–7.
63. Mendez LC, Raman S, Wan BA, Luiz J, Moraes FY, Lima KMLB, et al. Quality of life in responders after palliative radiation therapy for painful bone metastases using EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ- BM22 : results of a Brazilian cohort. *Ann aof Palliat Med*. 2017;6(1):65–70.
64. Passik SD, L.Kirsh K. The importance of quality- of-life endpoints in clinical trials to the practicing oncologist. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14(4):877–86.
65. Hayden K, Connolly M. Knowledge of Palliative Radiation Therapy Amongst Oncology and Palliative Care. *Radiat Oncol Biol [Internet]*. 2018;102(3):729. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.07.1954>