



Cuidados paliativos oncológicos e manejo dos sintomas relacionados ao câncer e seu tratamento: revisão de literatura

Oncology palliative care and management of cancer-related symptoms and their treatment: literature review

Cuidados paliativos oncológicos y manejo de los síntomas relacionados con el cáncer y su tratamiento: revisión de la literatura

Ivana de Almeida Castro¹, Nádia Aparecida de Almeida Castro², Bruna Ribeiro Nogueira¹, Nicolle Affonso Carvalho³, Hécio Serpa de Figueiredo Júnior¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar os cuidados paliativos no tratamento oncológico e o manejo de sintomas como dor, náusea e fadiga. **Revisão bibliográfica:** Cuidados paliativos são uma abordagem multiprofissional que melhora a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias que enfrentam o câncer, por atuar na melhora dos sintomas psicológicos e físicos causados pela doença e seu tratamento. A dor é um dos sintomas mais frequentes e problemáticos no câncer, sendo tratada farmacologicamente com opioides, anti-inflamatórios não esteroidais e terapias adjuvantes com antidepressivos, inibidores da recaptção de serotonina-norepinefrina e anticonvulsivantes. Além disso, pode-se utilizar tratamentos complementares como acupuntura. Para náuseas o tratamento é feito de acordo com a sua etiologia. A fadiga é manejada com exercícios físicos e fisioterapia. **Considerações finais:** Os cuidados paliativos devem ser iniciados, no câncer, idealmente mais cedo no curso da doença, concomitante ao tratamento oncológico. Estes visam melhorar a qualidade de vida do paciente com o controle de sintomas físicos como dor, náusea e fadiga com tratamento farmacológico e não farmacológico, além de realizar o manejo dos sintomas emocionais tanto do paciente quanto de seus cuidadores, podendo, ainda, aumentar a sobrevida do paciente.

Palavras-chave: Dor do câncer, Neoplasias, Cuidados paliativos, Manejo da dor.

ABSTRACT

Objective: To analyze palliative care in cancer treatment and the management of symptoms such as pain, nausea and fatigue. **Bibliographic review:** Palliative care is a multiprofessional approach that improves the quality of life of patients and their families facing cancer, by acting to improve the psychological and physical symptoms caused by the disease and its treatment. Pain is one of the most frequent and problematic symptoms in cancer, being pharmacologically treated with opioids, non-steroidal anti-inflammatory drugs and adjuvant therapies with antidepressants, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and anticonvulsants. In addition, complementary treatments such as acupuncture can be used. For nausea the treatment is done according to its etiology. Fatigue is managed with physical exercises and physical therapy. **Final**

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

² Centro Universitário do Norte (UNINORTE), Manaus – AM.

³ Centro Universitário Fametro (FAMETRO), Manaus – AM.

considerations: Palliative care should be started, in cancer, ideally earlier in the course of the disease, concomitant with cancer treatment. These aim to improve the patient's quality of life by controlling physical symptoms such as pain, nausea and fatigue with pharmacological and non-pharmacological treatment, in addition to managing the emotional symptoms of both the patient and their caregivers, and may also increase the patient survival.

Keywords: Cancer pain, Neoplasms, Palliative care, Pain management.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los cuidados paliativos en el tratamiento del cáncer y el manejo de síntomas como dolor, náuseas y fatiga. **Revisión bibliográfica:** Los cuidados paliativos son un abordaje multiprofesional que mejora la calidad de vida de los pacientes y sus familias frente al cáncer, al actuar para mejorar los síntomas psicológicos y físicos provocados por la enfermedad y su tratamiento. El dolor es uno de los síntomas más frecuentes y problemáticos en el cáncer, siendo tratado farmacológicamente con opioides, antiinflamatorios no esteroideos y terapias adyuvantes con antidepresivos, inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina y anticonvulsivos. Además, se pueden utilizar tratamientos complementarios como la acupuntura. Para las náuseas el tratamiento se realiza de acuerdo a su etiología. La fatiga se maneja con ejercicios físicos y fisioterapia. **Consideraciones finales:** Los cuidados paliativos deben iniciarse, en el cáncer, idealmente antes en el curso de la enfermedad, concomitantemente con el tratamiento del cáncer. Estos tienen como objetivo mejorar la calidad de vida del paciente mediante el control de los síntomas físicos como el dolor, las náuseas y la fatiga con tratamiento farmacológico y no farmacológico, además de manejar los síntomas emocionales tanto del paciente como de sus cuidadores, pudiendo también aumentar la supervivencia del paciente.

Palabras clave: Dolor oncológico, Neoplasias, Cuidados paliativos, Manejo del dolor.

INTRODUÇÃO

Globalmente, o câncer é a segunda principal causa de morte, respondendo por quase uma em cada seis mortes. O câncer está associado a sintomas físicos e afeta a qualidade de vida, o funcionamento físico e psicológico e os sistemas familiares. Apesar dos grandes avanços na terapêutica do câncer nas últimas décadas, os pacientes com câncer continuam a apresentar morbidade e mortalidade significativas. Estudos transversais relataram consistentemente que pacientes com câncer apresentam uma média de 8 a 12 sintomas, muitos dos quais são subdiagnosticados e subtratados. Existe uma grande variedade de medicamentos disponíveis, mas o controle de muitos sintomas (por exemplo, dor, náusea, anorexia, ansiedade) continua sendo um desafio contínuo (GOOD P, et al., 2019; AGARWAL R e EPSTEIN AS, 2018; HUI D, et al., 2018; FULTON JJ, et al., 2019).

A dor é o sintoma mais comum entre os pacientes com câncer encaminhados para cuidados paliativos. O manejo seguro e eficaz de pacientes com câncer requer cuidados interdisciplinares (YANG J, et al., 2021). Além da carga de sintomas físicos, esses pacientes geralmente têm outras necessidades de cuidados de suporte não atendidas, como sofrimento psicológico e necessidade de informações sobre saúde e planejamento de cuidados. Essa necessidade de cuidados de suporte é ainda mais amplificada pelo fato de que a incidência de câncer está aumentando em todo o mundo com o envelhecimento da população e que muitos pacientes com câncer avançado estão vivendo mais tempo com uma doença incurável devido a tratamentos de câncer mais eficazes (HUI D, et al., 2018; BENNARDI M, et al., 2020).

Frequentemente concomitantemente aos cuidados oncológicos, os cuidados paliativos visam melhorar a qualidade de vida por meio do manejo dos sintomas físicos e do sofrimento psicossocial e espiritual. Os cuidados paliativos estão focados nos sintomas e no controle do estresse da doença para todos os pacientes com câncer. O objetivo é melhorar a qualidade de vida tanto do paciente quanto da família, especialmente quando as intervenções modificadoras da doença não estão disponíveis (FULTON JJ, et al., 2019; COTOGNI P, et al., 2021).

Os cuidados paliativos visam fornecer uma abordagem holística e centrada no paciente para melhorar a saúde e o bem-estar dos pacientes. Os cuidados paliativos ocorrem em um continuum, começando no

momento do diagnóstico de uma doença grave e continuando até o final da vida; é apropriado em qualquer estágio da doença e pode ser fornecido junto com o tratamento curativo. A integração de cuidados paliativos e oncológicos é agora considerada padrão de cuidados para pacientes com câncer avançado (GOOD P, et al., 2019; OZDEMIR S, et al., 2019).

Dessa maneira, torna-se imperativo os cuidados paliativos aliados ao tratamento oncológico desde o início da doença visando a redução dos sintomas tanto físicos quanto mentais. O objetivo do estudo foi analisar a os cuidados paliativos no tratamento oncológico e o manejo de sintomas como dor, náusea e fadiga.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O que são os cuidados paliativos, como eles devem ser prestados e sua eficácia

Cuidados paliativos é uma subespecialidade médica que atende pessoas com doenças graves; seu foco principal é fornecer alívio dos sintomas, controle da dor e alívio do estresse, independentemente do diagnóstico e prognóstico. A definição de cuidados paliativos da Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma que as competências, atitudes e habilidades dos cuidados paliativos devem ser integradas nos cuidados de saúde em geral e no tratamento do câncer. Cuidados paliativos são uma abordagem que melhora a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias que enfrentam a problema associado a doenças que ameaçam a vida e é aplicável desde o início do curso da doença (SWAMI M e CASE AA, 2018; KAASA S, et al., 2018).

Idealmente, os cuidados paliativos são prestados por uma equipe interdisciplinar que deve incluir um médico, enfermeiro e assistente social. As equipes de cuidados paliativos geralmente incluem ou trabalham em estreita colaboração com outros especialistas, como fisioterapeutas ou terapeutas ocupacionais, psicólogos, nutricionistas, acupunturistas, musicoterapeutas e massoterapeutas. Os cuidados paliativos são uma abordagem holística e de equipe para o cuidado do paciente, abordando as necessidades físicas, emocionais, práticas e espirituais do paciente e de seus cuidadores. Os oncologistas muitas vezes sentem que são capazes de fornecer cuidados paliativos para seus próprios pacientes. De fato, eles podem ser bem-sucedidos no manejo dos sintomas médicos; no entanto, os verdadeiros cuidados paliativos abordam mais do que apenas o sofrimento físico, pois são prestados por uma equipe interdisciplinar que se concentra em vários aspectos do cuidado e da qualidade de vida (SWAMI M e CASE AA, 2018; BENNARDI M, et al., 2020).

As diretrizes da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomendam que qualquer paciente com câncer (internado ou ambulatorial) deve receber serviços de cuidados paliativos dedicados, idealmente mais cedo no curso da doença, concomitante ao tratamento ativo e nas primeiras 8 semanas do diagnóstico. A entrega precoce de cuidados direcionados ao paciente por equipes especializadas em cuidados paliativos, juntamente com o tratamento direcionado ao tumor, promove o cuidado centrado no paciente. Os sintomas do câncer e os efeitos colaterais do tratamento requerem tratamento adicional. Os pacientes podem receber cuidados paliativos em qualquer estágio da doença, e é apropriado para pacientes de qualquer idade com câncer ou outras doenças avançadas não cancerosas (SWAMI M e CASE AA, 2018; KAASA S, et al., 2018).

Cuidados paliativos podem ser dados junto com tratamento agressivo; os pacientes podem receber quimioterapia ou radioterapia ou ser submetidos a procedimentos cirúrgicos enquanto também recebem cuidados paliativos. De fato, estudos têm demonstrado que iniciar os cuidados paliativos mais cedo proporciona melhor qualidade de vida e pode prolongar a sobrevivência. As equipes de cuidados paliativos se concentram na construção de relacionamento com os pacientes e suas famílias ao longo do tempo, ao mesmo tempo em que abordam sintomas, necessidades emocionais e habilidades funcionais. A equipe de cuidados paliativos educa o paciente e sua família sobre a doença e o prognóstico, e esclarece os objetivos dos cuidados (SWAMI M e CASE AA, 2018; SAGA Y, et al., 2018).

Família e amigos (cuidadores) desempenham um papel crítico na prestação de cuidados aos pacientes com câncer avançado. Cuidar de um ente querido com câncer requer resistência considerável e muitas vezes resulta em sobrecarga substancial que afeta negativamente a Qualidade de Vida (QV) e o humor dos cuidadores. A integração precoce de cuidados paliativos especializados com cuidados oncológicos para pacientes com câncer avançado melhora uma ampla gama de resultados do paciente, incluindo carga de

sintomas, qualidade de vida, depressão e compreensão da doença. Notavelmente, os médicos de cuidados paliativos veem o apoio aos cuidadores de pacientes como um aspecto essencial de sua prática, incluindo abordar as preocupações dos cuidadores e ajudá-los a lidar efetivamente com a doença de seus entes queridos. Consequentemente, os médicos de cuidados paliativos podem reduzir o sofrimento dos cuidadores, aprimorando suas habilidades de enfrentamento e fornecendo-lhes estratégias eficazes de autocuidado (EL-JAWAHRI A, et al., 2017).

Um estudo demonstrou os impactos dos cuidados paliativos no tratamento do câncer em quatro hospitais de Hong Kong. Durante os últimos 6 meses de vida, os pacientes do grupo de cuidados paliativos tiveram menos admissão em enfermarias de cuidados agudos, menor tempo de permanência em enfermarias de cuidados agudos e menos admissão em unidades de terapia intensiva. Nas últimas 2 semanas de vida, o grupo PCS-PCD teve menos intervenções iniciadas; maior frequência de sintomas documentados nos prontuários dos pacientes; e uma maior probabilidade de receber analgésicos (CHAN KS, 2018).

Manejo da dor oncológica

A dor é um dos sintomas mais frequentes e problemáticos no câncer, com taxa de incidência de 50,7% para todos os estágios do câncer e 66,4% para estágios avançados. É também uma das questões mais temidas e onerosas dos pacientes com câncer e interfere em aspectos significativos de suas vidas, incluindo atividades diárias, função social, qualidade do sono e função cognitiva (YANG J, et al., 2021; WOOD H, et al., 2018).

A dor é de intensidade moderada ou intensa em mais da metade dos pacientes com câncer avançado e é subtratada em cerca de um terço dos casos. A dor mal controlada é a causa mais comum para pacientes com câncer de base comunitária entrarem em contato com os serviços de atenção primária fora do horário de expediente e é uma das razões mais frequentes para sua hospitalização. Embora o domicílio seja o local preferido de cuidado e morte para muitos pacientes, pesquisas nacionais mostram que é onde o controle da dor é mais precário. No entanto, o acesso aos cuidados paliativos especializados melhora o manejo da dor para os pacientes que vivem em casa (CHAPMAN EJ, et al., 2020).

Devido à natureza multifatorial e complexa da dor oncológica, o tratamento deve ser baseado em uma colaboração multidisciplinar que inclui medicamentos opioides e não opioides, intervenções cirúrgicas e minimamente invasivas, psicoterapias, terapias manipulativas e medicina integrativa (anteriormente denominadas tratamentos de medicina complementar) (YANG J, et al., 2021).

A escada analgésica da OMS foi uma estratégia proposta, em 1986, para proporcionar alívio adequado da dor em pacientes com câncer. A escada original consistia principalmente em três degraus. O primeiro passo consiste na dor leve manejada analgésicos não opioides, como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou acetaminofeno com ou sem adjuvantes; O segundo passo consiste na dor moderada tratada opioides fracos (hidrocodona, codeína, tramadol) com ou sem analgésicos não opioides e com ou sem adjuvantes; o terceiro passo consiste no manejo da dor intensa e persistente tratada com opioides potentes (morfina, metadona, fentanil, oxicodona, buprenorfina, tapentadol, hidromorfona, oximorfona) com ou sem analgésicos não opioides e com ou sem adjuvantes (LOPES-JÚNIOR LC, et al., 2020; ZAJACZKOWSKA R, et al., 2019).

O termo adjuvante refere-se a um vasto conjunto de medicamentos pertencentes a diferentes classes. Embora sua administração seja tipicamente para outras indicações além do tratamento da dor, esses medicamentos podem ser de ajuda particular em várias condições dolorosas. Os adjuvantes, também chamados de co-analgésicos, incluem antidepressivos, incluindo antidepressivos tricíclicos (ADTs), como amitriptilina e nortriptilina, inibidores da recaptção de serotonina-norepinefrina (IRSNs), como duloxetine e venlafaxina, anticonvulsivantes como gabapentina e pregabalina, anestésicos tópicos (por exemplo, adesivo de lidocaína), terapias tópicas (por exemplo, capsaicina), corticosteroides, bifosfonatos e canabinóides (LOPES-JÚNIOR LC, et al., 2020).

Os analgésicos opioides, especificamente a morfina, são a base para a dor do câncer, e devem ser administrados por via oral sempre que possível e titulados individualmente até a menor dose eficaz e tolerável. A morfina é geralmente evitada ou usada com extrema cautela em pacientes com doença renal ou hepática

moderada a grave. Fentanil e buprenorfina são recomendados na insuficiência renal (taxa de filtração glomerular estimada < 30) quando a morfina é contraindicada. Foi demonstrado que o início de um opioide forte de baixa dose (por exemplo, ≤ 30 mg/dia de morfina oral) proporciona melhor alívio da dor do que o uso de opioides fracos, como a codeína (YANG J, et al., 2021; HENSON LA, et al., 2020; WOOD H, et al., 2018).

Entretanto, até dois terços dos pacientes com câncer relatam controle inadequado da dor e/ou eventos adversos induzidos por opioides (EAs). Os analgésicos opioides podem ter efeitos colaterais incluindo náuseas, vômitos, constipação, sedação e comprometimento cognitivo. Dez a vinte por cento dos indivíduos não podem tolerar esses EAs, necessitando de mudanças na abordagem do tratamento. Há também um risco aumentado de dependência com o uso prolongado de medicamentos opioides, e muitos pacientes relutam em usar esses medicamentos, apesar de seus benefícios no alívio da dor (YANG J, et al., 2021; WOOD H, et al., 2018).

Como os agentes farmacológicos geralmente estão associados a efeitos colaterais ou potenciais preocupações com interações medicamentosas, outras intervenções não farmacológicas são especialmente importantes na população com câncer. Os tratamentos não farmacológicos no tratamento da dor oncológica incluem modalidades físicas (massagem, aromaterapia, estimulação elétrica nervosa transcutânea e acupuntura) e cognitivas (relaxamento, distração e exercícios de imaginação) (HENSON LA, et al., 2020; YANG J, et al., 2021).

A acupuntura tem sido usada há muito tempo para o tratamento da dor, e evidências substanciais sustentam que a acupuntura é eficaz no controle da dor. Embora o mecanismo analgésico exato seja incerto, especula-se que o efeito analgésico da acupuntura pode ser mediado pela liberação de peptídeos opioides e serotonina. Na última década, a acupuntura tem sido usada ativamente para aliviar a dor do câncer, bem como diminuir as doses de medicamentos analgésicos e os efeitos colaterais. A acupuntura pode ser uma abordagem mais segura para a dor relacionada ao câncer e pode ter sinergia com as intervenções convencionais, reduzindo a dor, melhorando a fadiga e melhorando a qualidade de vida dos pacientes em cuidados paliativos. Há evidências adicionais sugerindo que a acupuntura tem um papel no cuidado de suporte de pacientes com câncer, aliviando náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia ou radioterapia, xerostomia e leucopenia (YANG J, et al., 2021).

Manejo da fadiga, náusea e vômito

A Fadiga Relacionada ao Câncer (FRC) é um dos sintomas mais comuns e complexos experimentados por pacientes diagnosticados com câncer. Esta é definida como “uma sensação angustiante, persistente e subjetiva de cansaço ou exaustão física, emocional e/ou cognitiva relacionada ao câncer ou ao tratamento do câncer que não é proporcional à atividade recente e interfere no funcionamento normal”. A fadiga associada ao câncer tem uma etiologia complexa. Ela resulta da interação de dois fatores: aqueles relacionados à própria doença ou ao seu tratamento e a redução da atividade física. É altamente prevalente, afetando três quartos dos pacientes com câncer avançado, talvez relacionado ao estado pró-inflamatório que desempenha um papel na sua patogênese. Outros fatores contribuintes incluem anemia, desnutrição, comprometimento neuroendócrino e disfunção muscular (PYSZORA A, et al., 2017; HENSON LA, et al., 2020).

Por esta razão, o tratamento da FRC deve ser multifacetado e incluir, entre outros, fisioterapia. A manutenção da atividade física desempenha um papel importante no tratamento da fadiga. A evidência mais forte é para o exercício aeróbico (por exemplo, caminhada, ciclismo). A aplicação de métodos fisioterapêuticos selecionados permite que os pacientes aumentem sua atividade física, reduzam a fadiga e melhorem seu estado funcional, o que tem um impacto positivo direto em sua qualidade de vida (HENSON LA, et al., 2020; PYSZORA A, et al., 2017; SCARBOROUGH BM e SMIITH CB, 2018).

Náusea, definida como a sensação subjetiva desagradável de querer vomitar ou vomitar, e/ou vomitar, são experimentadas por até 68% dos pacientes com câncer em algum momento de sua doença; durante as últimas 6 semanas de vida, a prevalência de náuseas e vômitos é de 40% ou mais. Náuseas e vômitos mal controlados estão associados a sofrimento físico, cognitivo e psicossocial e podem contribuir para o medo de morte por desidratação e/ou inanição do paciente e da família (HENSON LA, et al., 2020; SCARBOROUGH BM e SMIITH CB, 2018).

Náuseas e vômitos secundários a agentes antineoplásicos ou radioterapia devem ser antecipados e controlados de acordo com as diretrizes de prática clínica antiemética ou equivalente da ASCO. A última atualização antiemética da ASCO inclui recomendações baseadas em evidências e informações sobre o uso apropriado de olanzapina, antagonistas do receptor de neurocinina 1 e uso de antagonistas do receptor 5-hidroxitriptamina-3 subcutâneos (HESKETH PJ, et al., 2017; HENSON LA, et al., 2020).

Uma abordagem etiológica ou baseada em mecanismos para a escolha de um antiemético é comumente recomendada. Essa abordagem exige que os médicos obtenham uma história detalhada e realizem um exame focado para determinar a(s) causa(s) subjacente(s) mais prováveis das náuseas e vômitos do paciente. Na população com câncer avançado, as causas subjacentes mais comuns de náuseas e vômitos são anormalidades químicas (por exemplo, insuficiência renal ou hepática, hiponatremia, hipercalcemia); drogas (por exemplo, opioides, antidepressivos, antibióticos); infecção; e esvaziamento gástrico prejudicado, bem como causas viscerais e serosas de trânsito gastrointestinal retardado (obstrução intestinal, sangramento gástrico, enterite, constipação). Uma vez que a causa subjacente mais provável das náuseas e vômitos do paciente é determinada, um antiemético apropriado pode então ser selecionado com base na fisiopatologia e nos receptores envolvidos (HENSON LA, et al., 2020; FALLON M, et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os cuidados paliativos devem ser iniciados, no câncer, idealmente mais cedo no curso da doença, concomitante ao tratamento oncológico. Estes visam melhorar a qualidade de vida do paciente com o controle de sintomas físicos como dor, náusea e fadiga com tratamento farmacológico e não farmacológico, além de realizar o manejo dos sintomas emocionais tanto do paciente quanto de seus cuidadores, podendo, ainda, aumentar a sobrevida do paciente.

REFERÊNCIAS

1. AGARWAL R, EPSTEIN AS. Advance Care Planning and End-of-Life Decision Making for Patients with Cancer. *Semin Oncol Nurs*, 2018; 34(3): 316-326.
2. BENNARDI M, et al. Palliative care utilization in oncology and hemato-oncology: a systematic review of cognitive barriers and facilitators from the perspective of healthcare professionals, adult patients, and their families. *BMC Palliat Care*, 2020; 19(1): 47.
3. CHAN KS. Palliative care: the need of the modern era. *Hong Kong Med J*, 2018; 24(4):391-399.
4. CHAPMAN EJ, et al. Practice review: Evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer. *Palliat Med*, 2020; 34(4): 444-453.
5. COTOGNI P, et al. The Role of Nutritional Support for Cancer Patients in Palliative Care. *Nutrients*, 2021; 13(2): 306.
6. EL-JAWAHRI A, et al. Effects of Early Integrated Palliative Care on Caregivers of Patients with Lung and Gastrointestinal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Oncologist*, 2017; 22(12):1528-1534.
7. FALLON M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2018; 29(4): iv166-iv191.
8. FULTON JJ, et al. Integrated outpatient palliative care for patients with advanced cancer: A systematic review and meta-analysis. *Palliat Med*, 2019; 33(2):123-134.
9. GOOD P, et al. Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD). *BMC Palliat Care*, 2019; 18(1):110.
10. HENSON LA, et al. Palliative Care and the Management of Common Distressing Symptoms in Advanced Cancer: Pain, Breathlessness, Nausea and Vomiting, and Fatigue. *J Clin Oncol*, 2020; 38(9): 905-914.
11. HESKETH PJ, et al. Antiemetics. *J Clin Oncol*, 2017;35:3240–3261.
12. HUI D, et al. Improving patient and caregiver outcomes in oncology: Team-based, timely, and targeted palliative care. *CA Cancer J Clin*, 2018; 68(5):356-376.
13. KAASA S, et al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol*, 2018; 19(11): e588-e653.
14. LOPES-JÚNIOR LC, et al. Efficacy of the complementary therapies in the management of cancer pain in palliative care: A systematic review. *Rev Lat Am Enfermagem*, 2020; 28: e3377.

15. OZDEMIR S, et al. Palliative Care Awareness Among Advanced Cancer Patients and Their Family Caregivers in Singapore. *Ann Acad Med Singap*, 2019; 48(8): 241-246.
16. PYSZORA A, et al. Physiotherapy programme reduces fatigue in patients with advanced cancer receiving palliative care: randomized controlled trial. *Support Care Cancer*, 2017; 25(9): 2899-2908.
17. SAGA Y, et al. Transitions in palliative care: conceptual diversification and the integration of palliative care into standard oncology care. *Chin Clin Oncol*, 2018; 7(3):32.
18. SCARBOROUGH BM, SMIITH CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA Cancer J Clin*, 2018; 68(3): 182-196.
19. SWAMI M, CASE AA. Effective Palliative Care: What Is Involved?. *Oncology (Williston Park)*, 2018; 32(4):180-4.
20. WOOD H, et al. Updates in palliative care - overview and recent advancements in the pharmacological management of cancer pain. *Clin Med (Lond)*, 2018; 18(1):17-22.
21. YANG J, et al. Acupuncture for palliative cancer pain management: systematic review. *BMJ Support Palliat Care*, 2021; 11(3): 264-270.
22. ZAJACZKOWSKA R, et al. Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment. *Int J Mol Sci*, 2019; 20(23): 6047.