

Equipe interconsultora em cuidados paliativos: alívio de sintomas nas primeiras 48 horas de hospitalização

Palliative care consultation team: symptom relief in first 48 hours of hospitalization

Equipo interconsultor en cuidados paliativos: alivio de síntomas en las primeras 48 horas de hospitalización

Magda Aparecida dos Santos Silva^I

ORCID: 0000-0001-9510-9428

Marcio Augusto Diniz^{II}

ORCID: 0000-0002-2427-7843

Ricardo Tavares de Carvalho^{III}

ORCID: 0000-0003-0841-2985

Toshio Chiba^{IV}

ORCID: 0000-0003-2596-7966

Cibele Andrucio de Mattos-Pimenta^V

ORCID: 0000-0003-2529-9355

^IUniversidade Paulista. São Paulo, São Paulo, Brasil.

^{II}Cedars-Sinai Medical Center. Los Angeles, California, Estados Unidos.

^{III}Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas. São Paulo, São Paulo, Brasil.

^{IV}Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Octávio Mário Frias de Oliveira. São Paulo, São Paulo, Brasil.

^VUniversidade de São Paulo. São Paulo, São Paulo, Brasil.

Como citar este artigo:

Silva MAS, Diniz MA, Carvalho RT, Chiba T, Mattos-Pimenta CA. Palliative care consultation team: symptom relief in first 48 hours of hospitalization. Rev Bras Enferm. 2020;73(6):e20190391. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0391>

Autor Correspondente:

Magda Aparecida dos Santos Silva
E-mail: magda_mass@yahoo.com.br



EDITOR CHEFE: Antonio José de Almeida Filho
EDITOR ASSOCIADO: Fátima Helena Espírito Santo

Submissão: 17-08-2019 **Aprovação:** 13-11-2019

RESUMO

Objetivo: Comparar o alívio de sintomas obtido por equipe interconsultora em cuidados paliativos (ICP) ao obtido por equipe de cuidado tradicional (CT), em doentes com câncer avançado nas primeiras 48 horas de hospitalização. **Método:** Alocados nos Grupos ICP e Grupo CT, 290 pacientes foram avaliados pela Escala de Sintomas de Edmonton (ESAS) nas primeiras 48 horas da hospitalização. O desfecho principal foi a redução mínima de 2 pontos na intensidade de sintomas. **Resultados:** Em 48 horas, o Grupo ICP teve redução de 2 pontos nas médias das diferenças ($p < 0,001$) da dor, náusea, dispneia e depressão; e o Grupo CT, na náusea e prejuízo do sono ($p < 0,001$). Regressão Logística Múltipla mostrou para o Grupo ICP maior chance de alívio da dor (RC 2,34; CI 1,01-5,43; $p = 0,049$). **Conclusão:** Houve superioridade do Grupo ICP para alívio da dor, dispneia e depressão. Estudos que ampliem a compreensão sobre modalidades de equipe são necessários.

Descritores: Cuidados Paliativos; Cuidados a Doentes Terminais; Avaliação de Sintomas; Manejo da Dor; Efetividade de Tratamento.

ABSTRACT

Objective: To compare the relief of symptoms provided by palliative care consultation team (PCCT) compared to the traditional care team (TC), in patients with advanced cancer in the first 48 hours of hospitalization. **Method:** Allocated to PCCT Group and TC Group, this study assessed 290 patients according to the Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) within the first 48 hours of hospitalization. The main outcome was a minimum 2-point reduction in symptom intensity. **Results:** At 48 hours, the PCCT Group had a 2-point reduction in the mean differences ($p < 0.001$) in pain, nausea, dyspnea, and depression; and TC Group, on nausea and sleep impairment ($p < 0.001$). Multiple Logistic Regression found for the PCCT Group a greater chance of pain relief (OR 2.34; CI 1.01-5.43; $p = 0.049$). **Conclusion:** There was superiority of the PCCT Group for pain relief, dyspnea and depression. There is a need for more studies that broaden the understanding of team modalities.

Descriptors: Palliative care; Terminal Patient Care; Symptom Assessment; Pain Management; Treatment Effectiveness.

RESUMEN

Objetivo: Comparar el alivio de síntomas obtenido por equipo interconsultor en cuidados paliativos (ICP) al obtenido por equipo de cuidado tradicional (CT), en enfermos con cáncer avanzado en las primeras 48 horas de hospitalización. **Método:** Alocados en los Equipos ICP y Equipo CT, 290 pacientes han sido evaluados por la Escala de Síntomas de Edmonton (ESAS) en las primeras 48 horas de la hospitalización. El desenlace principal ha sido la reducción mínima de 2 puntos en la intensidad de síntomas. **Resultados:** En 48 horas, el Equipo ICP tuvo reducción de 2 puntos en las medias de las diferencias ($p < 0,001$) del dolor, náusea, disnea y depresión; y el Equipo CT, en la náusea y perjuicio del sueño ($p < 0,001$). Regresión Logística Múltiple mostró para el Equipo ICP mayor oportunidad de alivio del dolor (RC 2,34; CI 1,01-5,43; $p = 0,049$). **Conclusión:** Hubo superioridad del Equipo ICP para alivio del dolor, disnea y depresión. Estudios que amplien la comprensión acerca de las modalidades de equipo son necesarios.

Descritores: Cuidados Paliativos; Cuidados Paliativos al Final de la Vida; Evaluación de Síntomas; Manejo del Dolor; Eficacia del Tratamiento.

INTRODUÇÃO

Pacientes com câncer, especialmente em estágio avançado da doença, apresentam sintomas múltiplos, que deterioram a funcionalidade e impactam negativamente a qualidade de vida. Dor, fadiga, náusea, sonolência, ansiedade, anorexia, insônia, depressão, entre outros, são relatados; e é comum a busca do setor de emergência para o controle da acutização deles⁽¹⁻²⁾.

O manejo de sintomas em cuidados paliativos em oncologia é complexo e exige a atuação de equipes preparadas. No último mês de vida, 66% dos pacientes buscam o hospital para o manejo de quadros agudos, 25% relatam maior segurança em estar hospitalizado⁽³⁾; e, em cerca de 70% deles, a porta de entrada é o setor de emergência⁽¹⁾.

Assistência humanizada a esses doentes exige controle de sintomas efetivo e rápido, considerando-se a fragilidade de tais pacientes, sua curta expectativa de vida, além de que vários desses sintomas são passíveis de controle em curto espaço de tempo. No entanto, a qualidade do controle de sintomas em pacientes terminais é ainda insuficiente, e uma das causas parece estar relacionada à organização e processo de trabalho das equipes. Há equipes especializadas em cuidados paliativos que cuidam dos doentes de forma integral; equipes especializadas em cuidados paliativos que atuam como interconsultoras, orientando o tratamento, mas não prestando os cuidados; e outras não especializadas em cuidados paliativos que cuidam de doentes de modo integral. Diferentes estratégias de assistência ao doente em cuidados paliativos estão em desenvolvimento⁽⁴⁻⁵⁾ e requerem testes de efetividade sobre a adequação dos modelos de equipes de cuidado, do número e do tipo de profissionais incluídos e dos critérios de alocação dos doentes nas diferentes modalidades de equipes, entre outras. Poucos estudos compararam a efetividade do cuidado prestado por equipes paliativistas a equipes interconsultoras em cuidados paliativos e equipes de cuidado tradicional no ambiente hospitalar⁽⁶⁻⁷⁾.

Estudo de revisão sistemática, com 8 ensaios clínicos randomizados e 32 observacionais e quase experimentais, que comparou os efeitos dos cuidados paliativos (CPs) ao cuidado tradicional no controle de sintomas e qualidade de vida⁽⁸⁾, observou que equipes de CPs mostraram melhor controle da dor e de outros sintomas. Dos estudos analisados pela revisão citada, 37,5% não possuíam grupo-controle, e os ambientes mais investigados foram "cuidados paliativos residencial" ou *hospice*. Dois dos estudos ocorreram no ambiente hospitalar⁽⁶⁾, ambos foram classificados como grau baixo de evidência, somente um tinha grupo-controle e não observou diferenças no controle dos sintomas nos seis primeiros dias de admissão⁽⁶⁾.

Outra revisão sistemática com metanálise incluiu 9 estudos, totalizando 2.966 pacientes com doenças ameaçadoras da vida e comparou a efetividade dos cuidados paliativos ao cuidado tradicional sobre o controle da dor e outros sintomas (náusea, anorexia e cansaço), qualidade de vida e satisfação. Os autores da revisão concluíram haver evidência limitada sobre a superioridade de alguma das modalidades de tratamento, pois apenas um estudo apresentou grupo-controle, havia grande variabilidade de intervenções e falta de clareza na composição das equipes⁽⁷⁾.

Considerando, de um lado, a divergência de resultados dos estudos que compararam a efetividade de diferentes modalidades de equipes no controle de sintomas em doentes em cuidados

paliativos e, de outro lado, o pouco conhecimento sobre a qualidade do controle da dor e outros sintomas em curtos períodos de tempo e no ambiente hospitalar, organizou-se a presente pesquisa.

OBJETIVO

Comparar o alívio de sintomas entre doentes com câncer avançado atendidos por equipe interconsultora em cuidados paliativos e doentes com câncer avançado atendidos por equipe de cuidado tradicional, nas primeiras 48 horas de hospitalização.

MÉTODOS

Aspectos éticos

O estudo respeitou todas as recomendações éticas determinadas pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da USP e da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, Brasil. Os pacientes selecionados que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias.

Desenho, local do estudo e período

Trata-se de um ensaio pragmático que comparou a efetividade de duas modalidades de equipe profissional no controle de sintomas de pacientes com câncer avançado. A Equipe de Cuidado Tradicional (Grupo CT) foi composta por médicos, enfermeiros, fisioterapeutas e psicólogas, que não tinham especialização em cuidados paliativos. Esses profissionais foram responsáveis pelo diagnóstico, proposição e execução dos tratamentos. A Equipe Interconsultora de Cuidados Paliativos (Grupo ICP) foi composta por médicos, enfermeiros, assistentes sociais e psicólogos com especialidade em cuidados paliativos, e esses profissionais foram responsáveis pelo diagnóstico, proposição de tratamento e acompanhamento da resposta terapêutica, fazendo ajustes quando necessário, mas os cuidados contínuos eram prestados pela equipe tradicional da unidade.

A coleta de dados ocorreu nos anos de 2013 a 2014, no serviço de emergência e unidades de internação de dois hospitais públicos de grande porte e de ensino, sendo um hospital geral e outro oncológico, ambos na cidade de São Paulo.

População ou amostra; critérios de inclusão e exclusão

Os dados foram coletados entre aqueles que atenderam aos critérios de inclusão: ter câncer avançado, estar nas primeiras 24 horas da admissão hospitalar, ter 18 anos ou mais, capacidade de compreensão e verbalização adequadas, dor maior ou igual a 3 (0-10) ou dois outros sintomas com intensidade igual ou maior que 3 (0-10).

Protocolo do estudo

A alocação nos grupos foi feita pelo médico responsável pelo paciente, de modo independente, que podia solicitar ou não uma equipe interconsultora de cuidados paliativos para orientar a assistência. Não houve interferência do pesquisador durante a alocação dos doentes nos grupos.

Todos os pacientes foram avaliados em três momentos: na admissão, 24 horas e 48 horas após a admissão, por meio de Ficha de Caracterização Demográfica e Clínica, Escala de Avaliação de Sintomas de Edmonton (ESAS), Escala de Desempenho Funcional de Karnofsky (KPS).

A Ficha de Caracterização Demográfica e Clínica incluiu a idade, sexo, escolaridade, situação conjugal, prática religiosa, renda familiar mensal, sítio do tumor, número de metástases, local de internação, funcionalidade e sintomas relatados após admissão no estudo. O ESAS compreendeu a avaliação de nove sintomas (dor, fadiga, náusea, depressão, ansiedade, sonolência, apetite, bem-estar e dispneia)⁽⁸⁾, acrescido de sono⁽⁸⁾. A intensidade de cada sintoma foi mensurada pelo doente por meio de uma escala verbal de 0 a 10⁽⁸⁾. A Sobrecarga de Sintomas (SS) foi calculada pela somatória da intensidade dos 10 sintomas do ESAS com o Sono. O escore pode variar de 0 a 100; sendo 100 a maior sobrecarga⁽⁸⁾. A Escala de Desempenho Funcional de Karnofsky (KPS) possui 11 categorias que variam de 100 (normal) a 10 (moribundo)⁽⁹⁾ e foi utilizada pelo pesquisador para classificar a funcionalidade do doente.

A ferramenta utilizada para consolidação do manuscrito foi o STROBE⁽¹⁰⁾.

Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho amostral foi calculado a partir de uma amostra-piloto de 9 indivíduos do grupo ECP e 10 indivíduos do grupo CT. Dessa forma, pode-se calcular a diferença da sobrecarga entre a avaliação inicial e a avaliação efetuada após 48 horas, resultando em média ± erro-padrão dados por 0,2 ± 6,95 para o grupo CT e -14 ± 5,42 para o grupo ECP. Por meio do teste de Mann-Whitney, calculou-se o tamanho amostral de 41 indivíduos para cada grupo, considerando um nível de significância de 5% e poder igual a 95%.

Análise dos resultados

Os desfechos primários foram a redução em 2 pontos nos sintomas e em 20 pontos na sobrecarga de sintomas (SS) nos grupos ICP e CT.

As variáveis quantitativas foram expressas em média, erro-padrão e mediana; e as variáveis qualitativas, em percentual (número de indivíduos, absoluto e porcentagem). Para as características demográficas e clínicas, foram utilizados os testes exato de Fisher para as variáveis categóricas e de Mann-Whitney para as contínuas. Para a avaliação da evolução dos sintomas e da SS nas primeiras 48 horas, definiram-se os seguintes critérios: 1 – Variação do sintoma em 24 horas, que correspondeu ao escore 24 horas menos o escore na admissão (E24 horas – Ead); 2 – Variação do sintoma em 48 horas, correspondeu ao escore 48 horas menos o escore na admissão (E48 horas – Ead). Para verificar alterações intragrupo ao longo de 24 horas e 48 horas em relação ao momento admissional, foram realizadas análises para os Grupos ICP e CT, pelo teste de Wilcoxon. Para controlar variáveis de confusão, a regressão logística múltipla foi ajustada controlando pela idade, KPS, número de metástases, local de internação como efeitos fixos e os hospitais como efeitos aleatórios, para estimar a razão de chances de redução de 2 pontos nos sintomas e 20 pontos na sobrecarga de sintomas do Grupo ICP em relação ao Grupo CT. Tais valores são apresentados com seus correspondentes intervalos de confiança 95%. O programa R, versão 3.10, foi utilizado para todos os cálculos.

RESULTADOS

O número de pacientes potencialmente elegíveis foi de 905 e, destes, 615 não atenderam aos critérios de inclusão e 290 completaram a primeira avaliação (ICP = 127 e TC = 163); 196, a segunda (ICP = 100 e TC = 96); e 158 a terceira (ICP = 83 e TC = 75). Foram incluídos 163 doentes no Grupo CT, sendo 46% provenientes do Instituto Central e 54% do ICESP; e 127 doentes no Grupo ICP, sendo 57,5% provenientes do Instituto Central e 42,5% do ICESP (ICP = 127 e CT = 163). Ausência de sintomas, prejuízo na comunicação, alteração cognitiva e extrema fragilidade foram as principais razões para a exclusão dos doentes.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas na admissão dos pacientes dos grupos Equipe Interconsultora de Cuidados Paliativos e Equipe de Cuidado Tradicional

| Variáveis | ICP = 127* n(%) | CT = 163† n(%) | Valor de p |
|-------------------------|--------------------|-------------------|---------------|
| Sexo | | | 0,52‡ |
| Masculino | 68(53,5) | 74(45,4) | |
| Feminino | 59(46,5) | 89(54,6) | |
| Situação conjugal | | | 0,65‡ |
| Com companheiro | 79(62,2) | 96(58,9) | |
| Sem companheiro | 48(37,8) | 67(41,1) | |
| Idade | | | 0,34§ |
| Média (EP) | 59,6(1,3) | 57,2(1,5) | |
| Mediana (mínimo-máximo) | 60(24-87) | 59(19-84) | |
| Escolaridade (anos) | | | 0,77§ |
| Média (EP) | 5,9(0,4) | 7,7(0,5) | |
| Mediana (mínimo-máximo) | 4,0(1-16) | 8,0(1-19) | |
| Renda mensal¶ | | | 0,22§ |
| Média (EP) | 3,1(0,2) | 3,5(0,4) | |
| Mediana (mínimo-máximo) | 3,0(0-15) | 3,0(0-20) | |
| Prática religiosa | | | 0,80‡ |
| Não | 52(40,9) | 78(47,9) | |
| Sim | 75(59,1) | 85(52,1) | |
| Local de internação | | | < 0,001¶¶ |
| Emergência | 56(44,1) | 119(73,0) | |
| Enfermaria | 71(55,9) | 44(27,0) | |
| Sítio do tumor | | | 0,10‡ |
| Gastrodigestório | 75(59,0) | 82(50,3) | |
| Geniturinário | 11(08,7) | 14(08,6) | |
| Pulmão | 18(14,2) | 23(14,1) | |
| Outros** | 23(18,1) | 44(27,0) | |
| KPS§ | | | 0,86§ |
| Média (EP) | 43(1,5) | 52(1,4) | |
| Mediana (mínimo-máximo) | 40(20-70) | 50(20-70) | |
| Número de óbitos | | | 0,20 |
| Até 30 dias | 44(34,6) | 42(25,8) | |
| 30-90 dias | 14(11,0) | 24(14,7) | |
| Sintomas na admissão | | | |
| Dor | 7,1(0,2);7,5 | 7,9(0,2);8,0 | 0,59 |
| Fadiga | 6,9(0,2);7,0 | 7,1(0,3);7,0 | 0,92 |
| Náusea | 6,3(0,3);7,0 | 6,7(0,3);7,0 | 0,86 |
| Ansiedade | 7,2(0,3);8,0 | 7,3(0,3);8,0 | 0,10 |
| Sonolência | 7,0(0,3);7,0 | 7,7(0,2);8,0 | 0,13 |
| Apetite | 7,6(0,3);8,0 | 8,1(0,3);9,0 | 0,19 |
| Sensação de bem-estar | 6,6(0,3);6,5 | 6,2(0,3);6,0 | 0,25 |
| Dispneia | 6,1(0,3);6,0 | 6,7(0,3);7,0 | 0,02!§ |
| Depressão | 5,6(0,4);5,5 | 4,6(0,4);5,0 | 0,59 |
| Sono | 7,3(0,3);8,0 | 7,4(0,3);8,0 | 0,70 |
| Sobrecarga de Sintomas | 47(1,6);47 | 48(1,4);46 | 0,30 |

Notas: Média, Erro-padrão, Mediana; ||p < 0,05 (Estatisticamente significativo); ‡Teste Exato de Fisher; § Teste Mann-Whitney; *ICP = Equipe Interconsultora de Cuidados Paliativos; †CT = Equipe de Cuidado Tradicional; ¶Salário Mínimo (SM) nacional no ano de 2013 (R\$678,00/1SM) e **Outros: sítio primário desconhecido, hematológico, linfático, melanoma, ósseo; § KPS: índice de funcionalidade física de Karnofsky.

Tabela 2 – Média da intensidade dos sintomas na admissão e das diferenças da intensidade dos sintomas ao longo de 48 horas no Grupo Equipe Interconsultora de Cuidados Paliativos (ICP)

| Sintomas | 0-24 horas n = 100 | 0-48 horas n = 83 |
|------------------------|-----------------------|----------------------|
| Dor | | |
| n(%) | 75(75) | 58(70) |
| Média(SE);Mediana | 4,9(0,5);6,0 | 5,1(0,6);5,0 |
| Média das Diferenças | -2,1(0,4);-1,0 | -2,5(0,5);-2,0 |
| Valor de p | < 0,001* | < 0,001* |
| Fadiga | | |
| n(%) | 77(77) | 60(84) |
| Média (EP); Mediana | 5,3(0,6);6,5 | 5,3(0,6);6,0 |
| Média das Diferenças | -1,0(0,3);0,0 | -1,3(0,5);-0,5 |
| Valor de p | 0,015* | 0,013* |
| Náusea | | |
| n(%) | 46(46) | 36(43) |
| Média (EP); Mediana | 2,6(0,5);0,0 | 3,1(0,6);0,0 |
| Média das Diferenças | -2,3(0,6);-2,0 | -3,2(0,7);-3,0 |
| Valor de p | < 0,001* | < 0,001* |
| Ansiedade | | |
| n(%) | 60(60) | 46(55) |
| Média (EP); Mediana | 5,8(0,6);6,0 | 6,1(0,6);6,0 |
| Média das Diferenças | -1,0(0,4);0,0 | -1,6(0,5);-0,5 |
| Valor de p | 0,025* | 0,02* |
| Sonolência | | |
| n(%) | 78(78) | 60(72) |
| Média (EP); Mediana | 5,9(0,5);7,0 | 6,5(0,5);7,0 |
| Média das Diferenças | -1,0(0,5);0,0 | -0,7(0,5);0,0 |
| Valor de p | 0,074 | 0,118 |
| Apetite | | |
| n(%) | 65(65) | 48(56) |
| Média (EP); Mediana | 7,2(0,5);9,5 | 7,1(0,6);10 |
| Média das Diferenças | -0,6(0,4);0,0 | -1,2(0,5);0,0 |
| Valor de p | 0,001* | 0,022* |
| Sensação de bem-estar | | |
| n(%) | 86(86) | 67(81) |
| Média (EP); Mediana | 6,1(0,5);7,0 | 6,4(0,5);6,0 |
| Média das Diferenças | -0,6(0,3);0,0 | -0,8(0,3);0,0 |
| Valor de p | 0,031 | 0,022* |
| Dispneia | | |
| n(%) | 51(51) | 41(49) |
| Média (EP); Mediana | 1,4(0,4);0,0 | 1,4(0,4);0,0 |
| Média das Diferenças | -1,5(0,4);0,0 | -2,0(0,5);-2,0 |
| Valor de p | 0,002* | < 0,001* |
| Depressão | | |
| n(%) | 43(43) | 32(38) |
| Média (EP); Mediana | 3,1(0,6);0,0 | 3,7(0,7);0,0 |
| Média das Diferenças | -0,7(0,6);0,0 | -2,4(0,6);-1,0 |
| Valor de p | 0,001* | < 0,001* |
| Sono | | |
| n(%) | 69(69) | 52(63) |
| Média (EP); Mediana | 5,7(0,6);7,0 | 4,9(0,6);5,0 |
| Média das Diferenças | -1,8(0,5);0,0 | -1,6(0,5);0,0 |
| Valor de p | < 0,001* | 0,005* |
| Sobrecarga de Sintomas | | |
| Média (EP); Mediana | 48,0(2,7);45,5 | 49,5(3,4);46 |
| Média das Diferenças | -5,0(1,3);-4,0 | -5,6(1,7);-5,5 |
| Valor de p | < 0,001* | 0,001* |

Notas: Média; Erro-padrão; Mediana; NA: não analisado. *p < 0,05 (Estatisticamente significativo). Teste de Wilcoxon; †Redução de 2 pontos nos sintomas ou 20 pontos na Sobrecarga de Sintomas.

Tabela 3 – Média da intensidade dos sintomas na admissão e das diferenças da intensidade dos sintomas ao longo de 48 horas no Grupo Equipe de Cuidado Tradicional (CT)

| Sintomas | 0-24 horas n = 96 | 0-48 horas n = 75 |
|------------------------|----------------------|----------------------|
| Dor | | |
| n(%) | 76(79) | 62(83) |
| Média (EP); Mediana | 4,1(0,5);5,0 | 3,3(0,5);3,0 |
| Média das Diferenças | -3,1(0,5);-2,0 | -1,3(0,6);1,5 |
| Valor de p | < 0,001* | 0,10 |
| Fadiga | | |
| n(%) | 73(76) | 57(93) |
| Média (EP); Mediana | 5,9(0,4);6,0 | 5,8(0,5);7,0 |
| Média das Diferenças | -1,7(0,4);0,0 | -1,2(0,5);0,0 |
| Valor de p | 0,001* | 0,054 |
| Náusea | | |
| n(%) | 52(54) | 40(53) |
| Média (EP); Mediana | 2,6(0,4);0,0 | 2,6(0,5);1,0 |
| Média das Diferenças | -3,4(0,6);-3,0 | -3,4(0,6);-4,0 |
| Valor de p | < 0,001* | < 0,001* |
| Ansiedade | | |
| n(%) | 66(69) | 53(71) |
| Média (EP); Mediana | 4,9(0,5);5,0 | 5,1(0,6);6,0 |
| Média das Diferenças | -1,7(0,4);0,0 | -1,5(0,5);0,0 |
| Valor de p | < 0,001* | 0,001* |
| Sonolência | | |
| n(%) | 68(71) | 56(75) |
| Média (EP); Mediana | 5,5(0,4);6,0 | 5,6(0,5);6,0 |
| Média das Diferenças | -1,7(0,4);0,0 | -1,1(0,4);0,0 |
| Valor de p | < 0,001* | 0,025* |
| Apetite | | |
| n(%) | 74(77) | 59(79) |
| Média (EP); Mediana | 4,8(0,5);5,0 | 4,8(0,6);5,0 |
| Média das Diferenças | -1,1(0,4);0,0 | -1,3(0,5);0,0 |
| Valor de p | 0,018* | 0,009* |
| Sensação de bem-estar | | |
| n(%) | 77(80) | 62(83) |
| Média (EP); Mediana | 5,5(0,4);5,0 | 5,7(0,5);5,0 |
| Média das Diferenças | -0,2(0,3);0,0 | -0,3(0,4);0,0 |
| Valor de p | 0,635 | 0,564 |
| Dispneia | | |
| n(%) | 34(35) | 30(40) |
| Média (EP); Mediana | 2,7(0,5);0,0 | -2,7(0,7);-2,0 |
| Média das Diferenças | -1,7(0,5);-1,5 | -1,8(0,5);-1,0 |
| Valor de p | 0,003* | 0,001* |
| Depressão | | |
| n(%) | 41(43) | 31(41) |
| Média (EP); Mediana | 2,3(0,4);0,0 | 2,4(0,5);0,0 |
| Média das Diferenças | -1,5(0,6);0,0 | -1,3(0,6);0,0 |
| Valor de p | 0,039 | 0,057 |
| Sono | | |
| n(%) | 77(80) | 63(84) |
| Média (EP); Mediana | 4,3(0,4);5,0 | 4,5(0,6);5,0 |
| Média das Diferenças | -2,2(0,4);0,0 | -2,3(0,5);-2,0 |
| Valor de p | < 0,001* | < 0,001* |
| Sobrecarga de Sintomas | | |
| Média (EP); Mediana | 42,9(2,3);42 | 42,5(2,6);40 |
| Média das Diferenças | -6,9(1,6);-5,0 | -5,3(1,9);-7,0 |
| Valor de p | < 0,001* | 0,008* |

Notas: Média; Erro-padrão; Mediana; *p < 0,05 (Estatisticamente significativo). Teste de Wilcoxon; †Redução de 2 pontos nos sintomas ou 20 pontos no SS.

A Tabela 1 mostra que os grupos tiveram distribuição equitativa nas variáveis analisadas, exceto local de emergência (p < 0,001) e intensidade de dispneia (p = 0,02), maiores no Grupo CT.

No Grupo ICP, a comparação entre os sintomas no momento da admissão e 24 horas e 48 horas após ela mostrou redução estatisticamente significativa (p < 0,05) no escore de todos os sintomas (exceto sonolência) e da sobrecarga dos sintomas, conforme Tabela 2.

Ainda no Grupo ICP, analisando-se a redução de 2 pontos nas médias das diferenças dos sintomas e 20 pontos na sobrecarga de sintomas, observou-se, nas primeiras 24 horas, redução em dois sintomas, dor (p < 0,001) e náusea (p < 0,001); e, em 48 horas, ocorreu redução (p < 0,001) em quatro sintomas: dor, náusea, dispneia e depressão (Tabela 2).

No Grupo CT, a comparação entre os sintomas no momento da admissão e 24 horas após esta mostrou redução estatisticamente

significativa ($p < 0,05$) nos escores da dor, fadiga, náusea, ansiedade, sonolência, apetite, dispneia, depressão, sono e sobrecarga dos sintomas, conforme Tabela 3.

No Grupo CT, a comparação entre os sintomas no momento da admissão e 48 horas após essa observação mostrou redução estatisticamente significativa ($p < 0,005$) na náusea, ansiedade, sonolência, apetite, dispneia, sono e sobrecarga de sintomas.

Analisando-se a redução de 2 pontos nas médias das diferenças do sintoma e de 20 pontos na sobrecarga de sintomas, observou-se, nas primeiras 24 horas, redução na dor, náusea e sono; em 48 horas, ocorreu redução em náusea e sono, conforme (Tabela 3).

Observou-se ainda que, em 48 horas, a chance de redução de 2 pontos na dor dos pacientes do grupo ICP é cerca de 2,34 vezes ($p = 0,049$) superior à chance daqueles do grupo CT (Tabela 4). Não se observaram outras diferenças.

Tabela 4 – Razão de chance (RC) de melhora de 2 pontos nos sintomas e 20 pontos na sobrecarga de sintomas, nas primeiras 48 horas de atuação do Grupo Equipe Interconsultora de Cuidados Paliativos (ICP) em relação ao Grupo Equipe de Cuidado Tradicional (CT), pelo Modelo de Regressão Logística Múltipla

| Sintomas | 0-24 horas | | 0-48 horas | |
|------------------------|------------------|---------------|------------------|---------------|
| | RC (IC95%) | Valor de p | RC (IC95%) | Valor de p |
| Dor | 1,42 (0,67-2,99) | 0,360 | 2,34 (1,01-5,43) | 0,049** |
| Fadiga | 0,84 (0,40-1,76) | 0,645 | 0,97 (0,43-2,21) | 0,948 |
| Náusea | 0,96 (0,37-2,51) | 0,940 | 1,27 (0,42-3,81) | 0,668 |
| Ansiedade | 0,87 (0,40-1,90) | 0,722 | 1,02 (0,41-2,51) | 0,959 |
| Sonolência | 0,72 (0,34-1,51) | 0,382 | 0,95 (0,40-2,25) | 0,909 |
| Apetite | 1,72 (0,75-3,91) | 0,197 | 1,39 (0,59-3,29) | 0,449 |
| SBE | 1,68 (0,72-3,91) | 0,222 | 1,52 (0,63-3,68) | 0,350 |
| Dispneia | 0,60 (0,20-1,80) | 0,361 | 0,55 (0,16-1,92) | 0,350 |
| Depressão | 0,90 (0,33-2,51) | 0,850 | 1,31 (0,39-4,42) | 0,664 |
| Sono | 0,78 (0,37-1,64) | 0,510 | 0,55 (0,24-1,25) | 0,146 |
| Sobrecarga de sintomas | 0,63 (0,31-1,24) | 0,174 | 0,93 (0,45-1,93) | 0,845 |

Notas: Regressão Múltipla ajustada pela idade; KPS, Local e metástase; * $p < 0,05$ (Estatisticamente significativo). †Chance em reduzir 2 pontos na intensidade dos sintomas ou de 20 pontos na sobrecarga de sintomas.

DISCUSSÃO

O presente estudo comparou os efeitos do Grupo ICP e do Grupo CT no controle de sintomas do doente hospitalizado com câncer avançado por meio de estudo do tipo pragmático, e verificou-se melhora moderada nos desfechos avaliados.

A opção por estudo pragmático deveu-se à fragilidade e curta expectativa de vida de doentes em cuidados paliativos, o que exige a menor interferência possível na rotina de vida e tratamento desses pacientes. Além disso, permite medir a efetividade da assistência que de fato se está prestando. O aspecto limitante é a dificuldade no controle das variáveis, pois o estudo ocorre na “vida real”.

Os doentes do estudo eram graves, cerca de 30% faleceu em até 30 dias após a coleta de dados, tinham sintomas múltiplos, com intensidade variando entre moderada a intensa, e grande parcela deles estavam no setor de emergência. Tais fatos, que exigem premência em se alcançar bem-estar, justificam a análise da efetividade do controle de sintomas nas primeiras 48 horas de internação, foco da presente pesquisa e aspecto ainda pouco estudado.

O número de doentes arrolados no estudo foi significativo ($N = 290$). Comparando-se a primeira avaliação ($n = 290$) com a terceira ($n = 158$), observou-se 54,5% de perda de seguimento, o que é

comum em pesquisas com doentes em cuidados paliativos (18-22), devido ao rápido declínio clínico que interfere no vigor do paciente. Mas, mesmo assim, o número final de doentes foi grande ($n = 158$) e suficiente para a comparação dos desfechos entre os grupos.

A realização de 3 avaliações em 48 horas permitiu acurado seguimento da evolução do quadro de sintomas, e a opção por um estudo pragmático adequa-se à fragilidade e à curta expectativa de vida de doentes em cuidados paliativos, o que exige a menor interferência possível na rotina de vida e tratamento desses pacientes. Além disso, estudo pragmático ocorre na “vida real”, representa como a assistência é de fato prestada, e isso aproxima muito os resultados observados ao que de fato ocorre. No entanto, ocorrer na “vida real” tem aspectos limitantes, como a dificuldade ou impossibilidade de controle das variáveis.

O desfecho foi exigente: apenas a redução igual ou superior a 2 pontos na escala de 0-10 foi considerada clinicamente relevante. Como os doentes tinham necessidades inegáveis de conforto em curto prazo, foi adequado considerar sucesso somente quando a melhora foi de magnitude grande.

Na avaliação inicial, os doentes dos Grupos CT e ICP eram semelhantes na quase totalidade das variáveis analisadas, exceto na “dispneia” e “porta de entrada pelo setor de emergência”, que foram maiores no Grupo CT (Tabela 1). Essa semelhança é bastante positiva, pois mostra que os doentes partiram de situações equivalentes, foram tratados por equipes diferentes (CT e ICP) e chegaram a alguns resultados diferentes, embora, na maioria das vezes, os resultados tenham sido semelhantes. Não se observaram diferenças nos desfechos das variáveis inicialmente diferentes.

Comparando-se os sintomas e a sobrecarga de sintomas entre o momento da internação e as primeiras 24 horas, percebe-se melhora estatisticamente significativas em 91% dos sintomas no Grupo CT e no Grupo ICP. Quando se compara o momento de internação com 48 horas após esta, observa-se melhora de 91% para o Grupo ICP e de 64% para o Grupo CT.

Tais resultados parecem bastante animadores e indicariam grande sucesso no controle de sintomas em ambos os grupos não fosse a compreensão atualmente aceita entre pesquisadores de que resultados estatisticamente significantes podem indicar melhora clínica pequena ou quase desprezível. Daí, vem a recomendação de buscar desfechos que possam indicar efeitos importantes na clínica, o que foi feito nessa pesquisa.

Corroborando a fragilidade em se utilizar apenas resultados estatisticamente significantes como desfecho de sucesso, a análise pela redução mínima de 2 pontos nos escores dos sintomas mostrou realidade bem diversa. Os doentes do Grupo ICP, nas primeiras 24 horas, apresentaram redução em dois sintomas (dor e náusea); e, em 48 horas, observou-se melhora em quatro sintomas (dor, náusea, dispneia e depressão). Nos doentes do Grupo CT, nas primeiras 24 horas, observou-se redução de três sintomas (dor, náusea e sono); e, após 48 horas, em dois (náusea e prejuízo do sono).

Completando a comparação entre os dois modelos de equipe de cuidado, observou-se chance duas vezes maior de alívio da dor no Grupo ICP do que no Grupo CT, e esse dado indica a superioridade do Grupo ICP na questão do manejo da dor. Para os demais sintomas, não se observaram diferenças.

Melhoras superiores a dois pontos nos escores do sintoma indicaram sucesso em curto espaço de tempo (24 horas e 48

horas) e ocorreram em ambos os Grupos, o que é muito desejável. Após 48 horas de internação, melhora clinicamente relevante foi observada em 4 sintomas (ICP) e em 2 sintomas (CT), indicando alguma superioridade do Grupo ICP. Ainda, os doentes do Grupo ICP tiveram melhor resposta no controle da dor em duas medidas: após 48 horas de internação e maior chance de alívio.

O bom desempenho do Grupo CT pode ser creditado a diferentes aspectos. Grupos interconsultores, em qualquer área de cuidado, têm a função de orientar os profissionais consultantes sobre o melhor tratamento a ser feito; assim, com o tempo, os profissionais aprendem as melhores condutas com a equipe interconsultora. Além disso, as instituições fazem parte de um grande complexo de ensino e pesquisa em saúde, em que os profissionais são bem qualificados e a educação continuada por meio de reuniões científicas, discussões de caso, organização de estudos, entre outras ações, é constante.

Foi também observada estabilidade na melhora de alguns sintomas. O grupo ICP mostrou melhora em dor e náusea nas primeiras 24 horas, mantida em 48 horas; já no grupo CT, o mesmo ocorreu com náusea e sono. Melhoras transitórias ou rápidas oscilações na intensidade da dor e outros sintomas são frequentes e prejudicam o bem-estar duradouro, tão importante para alguém no final de vida⁽¹¹⁻¹²⁾. Para contornar isso, as reavaliações devem ser frequentes; a comunicação entre a equipe deve ser efetiva; e as prescrições, flexíveis, permitindo rápido reajuste pelo enfermeiro de modo a beneficiar os doentes⁽¹³⁾.

Sabe-se que dor, náusea e sono são sintomas passíveis de controle farmacológico, pela variada disponibilidade de medicamentos efetivos e de ação rápida e, em coerência com isso, observou-se melhora nesses sintomas em ambos os grupos. O adequado controle da dor do câncer deve ser simples e pode ser efetivo em grande parte do tempo⁽¹⁴⁾. É possível que a ampla disponibilidade de medicamentos efetivos e de ação rápida tenham sido as principais razões das melhoras observadas nos dois grupos (ICP e CT) para o controle da dor, náusea e sono. Já em sintomas como fadiga, perda de apetite, depressão, ansiedade, perda de bem-estar e sonolência, em que as intervenções são menos efetivas, disponíveis ou conhecidas (e a melhora, mais demorada), não se observou alívio clinicamente relevante.

A proximidade da morte pode aumentar a dificuldade para o controle de sintoma, pois dispnéia, sonolência, bem-estar, depressão, anorexia e fadiga são mais frequentes e intensas no último mês de vida⁽¹¹⁾. Coorte retrospectiva com 45.118 pacientes ambulatoriais com câncer relatou que esses sintomas e o índice de sobrecarga de sintomas agravaram-se uma semana antes da morte⁽¹²⁾.

Outro aspecto a ser considerado no entendimento dos resultados é que parcela dos pacientes eram oriundos do setor de emergência (maior parte do Grupo CT), que trabalha com classificação de risco⁽¹⁵⁾; assim, apenas aqueles com dor severa receberam código de prioridade de atendimento, e isso pode ter influenciado na rapidez do controle dos outros sintomas (náusea, dispnéia etc.).

Estudo com características semelhantes às da presente pesquisa observou resultados parecidos: desenvolvido num hospital geral de grande porte na Inglaterra, que incluiu 50 pacientes tratados pela equipe de cuidados paliativos e os comparou a 50 pacientes tratados pela equipe de cuidado tradicional, mostrou que os doentes da equipe de cuidados paliativos tiveram redução de 1

ponto no escore de dor e anorexia⁽¹⁶⁾. Similarmente à presente pesquisa, o estudo apresentou grupo-controle, e a população estudada foi hospitalar, mas o critério de sucesso foi menos exigente (melhora de 1 ponto no escore do sintoma), no entanto os resultados também foram modestos.

Há estudos que avaliaram a evolução dos sintomas de pacientes em cuidados paliativos atendidos por equipe especializada e relataram melhora. No entanto, nesses estudos, o intervalo entre as avaliações foi longo (5 a 100 dias)⁽¹⁷⁾, o local utilizado era o ambulatório⁽¹⁷⁻¹⁸⁾, não havia grupo-controle⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, não havia critério de melhora clinicamente relevante e eram retrospectivos⁽¹⁸⁾. Essas características fragilizam o rigor das pesquisas e a força dos resultados.

Possivelmente, o critério de sucesso proposto (desfecho) foi exigente, pois em escala de 0-10, desejava-se melhora de pelo menos 2 pontos, e poucos estudos adotaram o mesmo critério de redução clínica minimamente relevante⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ em breve período de tempo.

O controle de sintomas em oncologia é complexo e parece exigir diversos elementos para ser alcançado, tais como o conhecimento do perfil do paciente, a evolução da doença, a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos, o impacto do tratamento do câncer sobre os sintomas, a influência de fatores ambientais e psicológicos sobre o curso da doença e dos sintomas e a estreita interação entre os membros das equipes de profissionais, entre outros. São também importantíssimos para o adequado controle de sintomas, a existência de avaliação sistematizada (protocolos específicos, horários determinados de avaliação e fluxo de informação) e de protocolos para o controle de sintomas^(14,20). Equipes interconsultoras têm limitado acesso a vários desses aspectos, o que talvez tenha contribuído para a semelhança nos resultados entre os grupos.

Limitações do Estudo

O estudo apresenta limitações como a impossibilidade de randomização na alocação dos doentes nos grupos e o cegamento do avaliador. O não cegamento do avaliador pode eliciar o efeito da desejabilidade, e a não randomização pode resultar em diferenças na composição dos grupos. O cegamento do avaliador seria muito difícil, pois a consulta ao prontuário, necessária para as avaliações, mostraria qual equipe estava atendendo qual doente. Apesar da ausência de randomização, na primeira avaliação os grupos diferiram apenas pela origem da internação e dispnéia. Havia uma rotina de atendimento que se queria testar, assim não se padronizaram os critérios de alocação nos grupos nem as intervenções propostas pelas equipes. Ainda, o número de perdas no seguimento em ambos os grupos foi importante e é uma limitação. Contudo, isso é frequente em doentes em cuidados paliativos pela situação de extrema fragilidade, que às vezes impede a participação na pesquisa, e pela ocorrência de morte⁽²⁰⁾. Outros estudos que envolveram doentes em cuidados paliativos mostraram desafios similares⁽²¹⁻²²⁾.

Contribuições do estudo

Há contribuições importantes na presente pesquisa, como o fato de ser um ensaio pragmático e ocorrer em ambiente real

de prática clínica; o uso de critério de redução clinicamente relevante de dois pontos em 48 horas após a internação em ambiente hospitalar; a comparação dos desfechos entre equipes interconsultoras em cuidados paliativos e equipes não especializadas; e a demonstração da dificuldade do adequado e rápido controle de sintomas, exceto dor, entre doentes com câncer, em ambos os grupos.

CONCLUSÃO

A hipótese de que os doentes atendidos pela Equipe Interconsultora de Cuidados Paliativos (ICP) teriam melhor controle de sintomas foi parcialmente confirmada. O Grupo ICP, nas primeiras 24 horas, atendeu ao critério de sucesso para dor e náusea; e, em 48 horas, para dor, náusea, dispneia e depressão. O Grupo CT, nas primeiras 24 horas, atendeu ao critério de sucesso para dor e náusea; e, em 48 horas, para náusea e prejuízo do sono. A Regressão Logística Múltipla mostrou que o Grupo ICP teve 2,34 vezes chance maior de alívio da dor comparado ao Grupo CT. É

possível que a ação de educação, inerente a toda interconsulta, tenha melhorado o desempenho das equipes tradicionais no manejo de sintomas em cuidados paliativos, o que também é muito desejável.

As repercussões para a clínica da presente pesquisa são significativas: demonstrou-se a dificuldade para o alívio de sintomas de modo rápido e clinicamente relevante em doentes oncológicos em cuidados paliativos; e a necessidade de aperfeiçoar o atendimento a esses doentes. Novas investigações talvez possam responder em que condições e unidades de cuidado os doentes obteriam melhor controle do seu sofrimento.

FOMENTO / AGRADECIMENTO

Agradecimentos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro; aos pacientes e familiares que, mesmo em situação de extrema fragilidade, concordaram em participar do estudo; aos profissionais do local de coleta e aos coletadores dos dados do estudo, pela colaboração.

REFERÊNCIAS

1. Whitney RL, Bell JF, Tancredi DJ, Romano PS, Bold RJ, Joseph JG. Hospitalization rates and predictors of rehospitalization among individuals with advanced cancer in the year after diagnosis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 10];35(31):3610-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5946701/pdf/JCO.2017.72.4963.pdf>
2. Saito AM, Landrum MB, Neville BA, Ayanian JZ, Earle CC. The effect on survival of continuing chemotherapy to near death. *BMC Palliat Care* [Internet]. 2011 [cited 2019 Jan 10];14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3184269/pdf/1472-684X-10-14.pdf>
3. Hjermstad MJ, Kolflaath J, Løkken AO, Hanssen SB, Normann AP, Aass N. Are emergency admissions in palliative cancer care always necessary? results from a descriptive study. *BMJ Open* [Internet]. 2013 [cited 2019 Jan 10];3:e002515. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/3/5/e002515.full.pdf>
4. Gardiner C, Gott M, Ingleton C, Seymour J, Cobb M, Noble B, et al. Extent of palliative care need in the acute hospital setting: a survey of two acute hospital in the UK. *Palliat Med* [Internet]. 2012 [cited 2019 Mar 10];27(1):76-83. Available from: http://eprints.whiterose.ac.uk/90856/3/WRRO_90856.pdf
5. Koo DJ, Tonorezos ES, Kumar CB, Goring TN, Salvit C, Egan BC. Hospitalists caring for patients with advanced cancer: an experience-based guide. *J Hosp Med* [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 10];11(4):292-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4821746/pdf/nihms766097.pdf>
6. Higginson IJ, Evans CJ. What is the evidence that palliative care teams improve outcomes for cancer patients and their families? *J Cancer* [Internet]. 2010 [cited 2019 Mar 10];16(5):423-35. Available from: https://journals.lww.com/journalppo/fulltext/2010/09000/What_Is_the_Evidence_That_Palliative_Care_Teams.4.aspx#pdf-link
7. Higginson IJ, Finlay I, Goodwin DM, Cook AM, Hood K, Edwards AGK et al. Do Hospital-Based Palliative Teams Improve Care for Patients or Families at the End of Life? *J Pain Symptom Manag* [Internet]. 2002 [cited 2018 Oct 11];23(2):96-106. Available from: [https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(01\)00406-7/pdf](https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(01)00406-7/pdf)
8. Hui D, Bruera E. The Edmonton Symptom Assessment System 25 Years Later: past, present, and future developments. *J Pain Symptom Manag* [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 11];2017;53(3):630-43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5337174/pdf/nihms839919.pdf>
9. Rades D, Bolm L, Kaesmann L, Bartscht T. Karnofsky Performance score is predictive of survival after palliative irradiation of metastatic bile duct cancer. *Anticancer Res*. 2017;37(2):949-951. doi: 10.21873/anticancer.12500
10. Equator Network. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 11]. Available from: <https://cedepe.blackboard.com/>
11. Seow H, Barbera L, Sutradhar R, Howell D, Dudgeon D, Liu CAY, et al. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 [cited 2018 Oct 11];29(9):1151-8. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2010.30.7173>
12. Becker JB, Lopes MCB, Pinto MF, Campanharo CR, Barbosa DA, Batista REA. Triage at the Emergency Department: association between triage levels and patient outcome. *Rev Esc Enferm USP*;49(5):783-9. doi: 10.1590/S0080-62342015000500011

13. Silva MAS, Pimenta CAM, Cruz DALM. Pain assessment and training: the impact on pain control after cardiac surgery. *Rev Esc Enferm USP*. 2013;47(1):83-91. doi: 10.1590/s0080-62342013000100011
 14. Wood H, Dickman A, Star A, Boland JW. Updates in palliative care: overview and recent advancements in the pharmacological management of cancer pain. *Clin Med (Lond)* [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 11];18(1):17–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6330928/pdf/clinmed-18-1-17.pdf>
 15. Hayduk L, Olson K, Quan H, Cree M, Cui Y. Temporal changes in the causal foundational of palliative care symptoms. *Qual Life Res*. 2010;19(3):299–306. doi: 10.1007/s11136-010-9603-y
 16. Jack B, Hillier V, Williams A, Oldham J. Hospital based palliative care teams improve the symptoms of cancer patients. *Palliative Medicine* 2003;17(6):498-502. doi: 10.1191/0269216303pm794oa
 17. Paiva CE, Faria CB, Nascimento MSDA, Santos R, Scapuleto HHLRC, Costa E, et al. Effectiveness of a palliative care outpatient programme in improving cancer-related symptoms among ambulatory Brazilian patients. *Eur J Cancer Care*. 2012;21(1):124-130. doi: 10.1111/j.1365-2354.2011.01298.x
 18. Yennurajalingam S, Urbauer DL, Casper KL, Reyes-Gibby CC, Chacko R, Poulter V. et al. Impact of a palliative care consultation team on cancer-related symptoms in advanced cancer patients referred to an outpatient supportive care clinic. *J Pain Symptom Manag* [Internet]. 2011 [cited 2019 Oct 11];41(1);49–56. Available from: [https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(10\)00502-6/pdf](https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(10)00502-6/pdf)
 19. Modonesi C, Scarpi E, Maltoni M, Demi S, Fabri L, Martini F et al.. Impact of palliative care unit admission on symptom control evaluated by the Edmonton Symptom Assessment System–ESAS. *J Pain Symptom Manag*[Internet]. 2005 [cited 2019 Oct 11];30(4):367-73. Available from: [https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(05\)00390-8/pdf](https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(05)00390-8/pdf)
 20. Levy MH, Smith T, Alvarez-Perez A. Palliative care, version 1.2014: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2014 [cited 2019 Oct 11];12:1379e1388. Available from: <https://jncn.org/view/journals/jncn/12/10/article-p1379.xml>
 21. McWhinney IR, Bass MJ, Donner A. Evaluation of a palliative care service: problems and pitfalls. *Brit Med J*[Internet]. 1994[cited 2019 Oct 11];309(19):1340-2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2541867/pdf/bmj00466-0032.pdf>
 22. Gysels MH, Evans C, Higginson IJ. Patient, caregiver, health professional and researcher views and experiences of participating in research at the end of life: a critical interpretive synthesis of the literature. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2012 [cited 2019 Oct 11];12:123. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3489694/>
-