



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Medicina Paliativa

ILZEN CIBELE BEZERRA DE FARIAS

**MANEJO DA TERAPIA DE SEDAÇÃO PALIATIVA EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS EM CUIDADOS PALIATIVOS: REVISÃO DE LITERATURA**

Rio de Janeiro

2020

ILZEN CIBELE BEZERRA DE FARIAS

**MANEJO DA TERAPIA DE SEDAÇÃO PALIATIVA EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS EM CUIDADOS PALIATIVOS: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer José Alencar Gomes da Silva
como requisito parcial para a conclusão do
Programa de Residência Médica em
Medicina Paliativa

Orientadoras: Dras. Claudia Naylor Lisboa
e Simone Garruth dos Santos Machado
Sampaio

Revisão final: Dra Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE

INCA / NÚCLEO DE BIBLIOTECAS

Pp Farias, Ilzen Cibele Bezerra de.

Manejo da terapia de sedação paliativa em pacientes oncológicos em cuidados paliativos: revisão de literatura / Ilzen Cibele Bezerra de Farias. - Rio de Janeiro, 2020.
f. : il. color.

Revisão de literatura (Trabalho de Conclusão de Curso – Medicina Paliativa) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2020.

Orientador: Claudia Naylor Lisboa.

1. Sedação. 2. Cuidados Paliativos. 3. Câncer. I. Lisboa, Claudia Naylor (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. III. Manejo da terapia de sedação paliativa em pacientes oncológicos em cuidados paliativos – revisão de literatura.

CDD

ILZEN CIBELE BEZERRA DE FARIAS

Manejo da terapia de sedação paliativa em pacientes oncológicos em cuidados paliativos: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Médica em Medicina Paliativa

Aprovado em:

Banca examinadora:

Nome do Orientador

Nome do Avaliador

Nome do Avaliador

Rio de Janeiro

2020

*Dedico este trabalho aos meus
pacientes e suas famílias que muito me
ensinaram sobre a arte de cuidar.*

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar a minha gratidão a todos aqueles que contribuíram para minha formação como médica paliativista e que direta ou indiretamente influenciaram minha escolha por este tema tão instigante para o meu trabalho de conclusão de curso. Destaco aqui em especial a participação de algumas dessas pessoas: minha orientadora, meus preceptores de residência, minha dupla de residência, toda equipe multiprofissional, funcionários do INCA e meus queridos pacientes e suas famílias.

O sofrimento humano só é intolerável quando ninguém cuida.

Cicely Saunders

RESUMO

FARIAS, Ilzen Cibele Bezerra de. **Manejo da terapia de sedação paliativa em pacientes oncológicos em cuidados paliativos: revisão de literatura**. Monografia. (Residência Médica em Medicina Paliativa) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2020.

Introdução: O uso da sedação para controle de sofrimentos intoleráveis em pacientes com câncer existe há mais de 30 anos. Porém, há dissonâncias entre diretrizes e manejo clínico em diferentes partes do mundo que persistem até hoje. **Objetivo:** Levantar como a terapia de sedação paliativa em cuidados paliativos oncológicos tem sido feita nos últimos anos. **Materiais e métodos:** Revisão de literatura. A busca foi realizada no banco de dados PubMed e foram selecionados artigos publicados nos últimos cinco anos que abordassem pacientes adultos, portadores de neoplasia, em cuidados paliativos e submetidos à terapia de sedação paliativa (TSP). **Resultados:** Foram incluídos dez artigos. A prevalência da sedação variou amplamente (2-54,2%). As indicações mais frequentes foram delirium e dispneia. O sofrimento psicoexistencial foi relatado em metade dos estudos. O medicamento mais usado foi o midazolam, tanto na sedação contínua, quanto na intermitente. A duração da TSP variou de poucas horas a cinco dias e não teve impacto negativo na sobrevida. **Discussão:** Um dos achados que mais chamam atenção nesta revisão é a variabilidade da prevalência da terapia de sedação paliativa, que pode ser justificada pelas diferenças metodológicas utilizadas nos trabalhos (tipos de estudo, características dos pacientes, definições, classificações, indicações, contextos e experiências). As definições divergentes da TSP, claramente, refletem em como esse procedimento é aplicado na prática. **Conclusão:** As evidências científicas com níveis de recomendação para que seja possível o estabelecimento de um protocolo universal para a TSP são escassas. Porém, realizá-la de maneira adequada é possível e pode ser considerado uma arte.

Palavras-chave: SEDAÇÃO; CUIDADOS PALIATIVOS; CANCER.

ABSTRACT

FARIAS, Ilzen Cibele Bezerra de. **Management of palliative sedation therapy in oncological patients in palliative care: literature review**. Monograph. (Medical Residency in Palliative Medicine) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2020.

Introduction: The use of sedation to control intolerable suffering in cancer patients exists for over 30 years. However, there are discrepancies between guidelines and clinical management in different parts of the world that persist to this day. **Objective:** Survey how palliative sedation therapy in palliative cancer care has been performed in recent years. **Materials and methods:** Literature review. The search was carried out in the PubMed database and articles published in the last five years that addressed adult patients with neoplasia in palliative care who underwent palliative sedation therapy (PST) were selected. **Results:** Ten articles were included. The prevalence of sedation varied widely (2-54.2%). The most frequent indications were delirium and dyspnoea. Psychoexistential suffering was reported in half of the studies. The most used medication was midazolam in both continuous and intermittent sedation. The duration of PST ranged from a few hours to five days and had no negative impact on survival. **Discussion:** One of the findings that drew most attention in this review was the variability in the prevalence of palliative sedation therapy, which can be justified by the methodological differences used in the studies (types of study, patient characteristics, definitions, classifications, indications contexts and experiences). The divergent definitions of the TSP clearly reflect how this procedure is applied. **Conclusion:** Scientific evidence with levels of recommendation to establish a universal protocol for PST is scarce. However, it is possible to perform PST properly, which can be considered an art.

Keywords: SEDATION; PALIATIVE CARE; CANCER

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 — Visão geral dos estudos incluídos na revisão

6

LISTA DE ABREVIATURAS

AECP — Associação Europeia de Cuidados Paliativos

KPS — Índice de Desempenho de Karnofsky

OMS — Organização Mundial de Saúde

TSP — Terapia de sedação paliativa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	MÉTODOS	3
3	RESULTADOS	4
4	DISCUSSÃO	16
	REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define os cuidados paliativos como uma abordagem que melhora a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias, que enfrentam doenças potencialmente fatais, por meio da prevenção e alívio do sofrimento. Requer a identificação precoce, avaliação e tratamento impecáveis da dor e de outros problemas de origem física, psicossocial e espiritual (OMS, 2002).

Pacientes com neoplasias podem apresentar uma alta carga de sintomas ao longo da doença, sobretudo na fase final de vida (SOLANO; GOMES; HIGGINSON, 2006). Os cuidados paliativos são, portanto, componentes essenciais dos cuidados com o câncer já que permitem gerenciar efetivamente os sintomas da maioria dos pacientes oncológicos durante a maior parte da doença (CHERNY, 2014).

O manejo dos sintomas é realizado pela ação de equipe interdisciplinar através de medidas farmacológicas e não farmacológicas, permitindo o uso de vários recursos para tratar com sucesso até mesmo os sintomas de difícil controle. Entretanto, apesar das melhores terapias de suporte e paliativas, alguns sintomas físicos e/ou psicoexistenciais se tornam incontroláveis e perturbadores em alguns doentes (CLAESSENS *et al.*, 2008). Alguns sintomas não podem ser controlados, apesar de todos os recursos terapêuticos disponíveis, porque os tratamentos são ineficazes no alívio dos mesmos, incapazes de controlar o sintoma em tempo hábil ou por estarem associados à excessiva e intolerável morbidade ou desconforto. Estes são denominados sintomas refratários (CHERNY & RADBRUCH, 2009). Como último recurso para os sofrimentos intoleráveis, está indicada a terapia de sedação paliativa (MALTONI *et al.*, 2009).

O uso da sedação para controle de sintomas em pacientes oncológicos se iniciou no começo da década de 1990 com o estudo de Ventafridda (VENTAFRIDDIA *et al.*, 1990), no Instituto Nacional de Câncer de Milão, em que sintomas insuportáveis de pacientes com câncer avançado foram aliviados apenas pelo sono induzido por sedação. No ano seguinte, surgiu o termo ambíguo “sedação terminal” conceituado por Robert E. Enck (ENCK, 1991), o qual gerou discussões éticas e interpretações equivocadas de que o objetivo da sedação seria a morte, fazendo alguns autores considerarem a sedação paliativa um tipo de eutanásia lenta (SIMON *et al.*, 2007).

Em 2001, Morita, et al. (MORITA; TSUNETO; SHUMA, 2001), propuseram o termo “terapia de sedação paliativa” (TSP), definido como o uso de medicamentos sedativos para aliviar sofrimentos intoleráveis e refratários pela redução da consciência do paciente. Outras terminologias foram apresentadas com o intuito de maior detalhamento do procedimento focando no objetivo, contexto ou características do paciente, contabilizando mais de 50 definições diferentes (PAPAVASILIOU et al., 2013). A terminologia confusa, juntamente com as questões éticas controversas, ao longo desses últimos 30 anos, gerou dissonâncias entre diretrizes e manejo clínico em diferentes partes do mundo e que persistem até hoje (TWYXCROSS, 2019). O objetivo desta revisão de literatura foi levantar como a terapia de sedação paliativa em cuidados paliativos oncológicos tem sido feita nos últimos anos.

2 MÉTODOS

Para compor esta revisão de literatura, foi realizada uma busca no banco de dados PubMed, entre os anos de 2015 a 2019, por haver um aumento das publicações sobre terapia de sedação paliativa nos últimos cinco anos. Foram utilizados os descritores “sedation”, “palliative care” e “cancer” para refinar as buscas, com a utilização do descritor booleano “AND”. Entre os critérios de seleção da literatura, estavam artigos publicados em inglês ou português que abordassem pacientes adultos com idade maior ou igual a 18 anos, portadores de neoplasia, em cuidados paliativos e submetidos à terapia de sedação paliativa. Artigos relatando apenas o uso de sedativos em cuidados paliativos, sem explicitar detalhes da prática da terapia de sedação paliativa (prevalência, indicação, tipo de sedação, medicação utilizada, sobrevida, tomada de decisão, eficácia ou segurança) e artigos que não relatavam pesquisas primárias foram excluídos. A revisão encontrou 294 artigos envolvendo os descritores utilizados para a busca no banco de dados, dos quais, apenas 10 se encaixaram nos critérios de inclusão.

3 RESULTADOS

Esta revisão utilizou 10 artigos, sendo sete estudos retrospectivos e apenas três artigos descreveram dados prospectivos (Quadro 1), mas nenhum estudo foi randomizado. Embora todos os trabalhos tenham tido como objetivo descrever a prática da sedação paliativa em pacientes com câncer por meio das mesmas variáveis (características dos pacientes e da terapia de sedação paliativa), as metodologias dos estudos foram heterogêneas com relação aos critérios de inclusão, coleta de dados e ambientes de acompanhamento. Isso refletiu em ampla variação no tamanho das amostras, com 50 pacientes sedados no estudo de Imai e colaboradores (IMAI *et al.*, 2017) e 1334 no de Kim e colegas (KIM *et al.*, 2019). Nesta revisão, a terapia de sedação paliativa foi instituída no hospital em 80% dos estudos, sendo mais precisamente em unidades de cuidados paliativos em metade dos trabalhos. Pacientes acompanhados em ambiente domiciliar e *hospice* também foram relatados.

Em relação ao perfil da população estudada, em sete trabalhos os homens foram mais frequentemente sedados que as mulheres. Já em relação à idade, todas as amostras foram bastante semelhantes e foi verificado predomínio da sedação nos idosos. A maioria dos estudos especificou que os pacientes estavam em fase avançada ou terminal na doença oncológica e quanto ao diagnóstico topográfico, os portadores de neoplasia de pulmão e do trato gastrointestinal foram os mais frequentemente sedados, seguidos pelos de câncer hepático, biliar, pancreático, mama e do trato genitourinário. Apenas quatro estudos detalharam o *performance status* dos pacientes, dois deles mostrando Índice de Desempenho de Karnofsky (KPS) com mediana de 20% e 40%, outro com KPS médio de 22,3% e no quarto estudo, 74% dos pacientes sedados tinham $KPS \leq 50\%$.

Foi verificada uma variação entre 2% e 54,2% na prevalência da terapia de sedação paliativa. Apesar de quase todos os estudos citarem terminologias semelhantes (“sedação paliativa” e “terapia de sedação paliativa”) para a sedação no contexto dos cuidados paliativos, as definições e descrições variaram muito (Quadro 1). A frequência da TSP em ambiente hospitalar mudou consideravelmente nos dez artigos revisados. Porém, quando comparadas as prevalências nos diferentes ambientes, verificou-se que os pacientes são menos sedados em casa.

Sessenta por cento dos trabalhos distinguiram o tipo de sedação entre intermitente e contínuo. A frequência da sedação intermitente variou de 6,7 a 100%, enquanto a da sedação contínua foi relatada entre 24,33% e 100%. Em alguns casos, os pacientes iniciam com sedação intermitente e precisam de conversão para sedação contínua, no fim da vida, para controle dos sintomas. Este foi o caso de 24,35% dos pacientes num estudo chinês (XIAOLI *et al.*, 2015) e 27,27% num estudo colombiano (SANTIAGO *et al.*, 2018). Três estudos incluíram apenas pacientes submetidos à sedação contínua. Em relação à intensidade da sedação, Imai e cols. relataram que 36% dos pacientes receberam sedação profunda (IMAI *et al.*, 2017).

Os sintomas refratários mais importantes para instituição da terapia de sedação paliativa em todos os estudos revisados foram delirium, dispneia e dor, entretanto, com ampla variabilidade entre os trabalhos (intervalo de 19,7% a 68,57% para o delirium, de 17,4% a 78% para dispneia e de 1,2% a 31,8% para dor). Apesar de menos frequentes, outros sintomas físicos também foram indicados, como fadiga, sangramentos, convulsões, náuseas e vômitos. Metade dos artigos citaram causas não físicas entre os motivos para sedar um doente, sendo os mais frequentemente mencionados, sofrimento psicoexistencial e ansiedade.

Nove dos dez estudos revisados verificaram o tempo de uso da terapia de sedação paliativa e a sobrevida. A duração média da sedação foi de poucas horas a cinco dias e o tempo médio de sobrevida após o início da TSP foi inferior a uma semana em todos os trabalhos que verificaram este dado, apesar de que houve paciente que permaneceu sedado por 36 dias (YOUNG *et al.*, 2019). Dois artigos observaram que o tempo de internação desde a admissão até a morte foi maior nos pacientes sedados. Outros estudos compararam a sobrevida de pacientes sedados e não sedados e não encontraram diferenças significativas no tempo de sobrevida entre esses dois grupos.

Oitenta por cento dos estudos mencionaram o midazolam como o principal medicamento usado para induzir a TSP. Outros medicamentos utilizados isoladamente ou em combinação com midazolam foram outros benzodiazepínicos (diazepam, lorazepam), antipsicóticos (haloperidol, clorpromazina, levomepromazina), barbitúrico (fenobarbital), anestésico (propofol) e até anti-histamínico (prometazina). A dose média diária de midazolam variou significativamente entre os estudos, com registros de 10 miligramas / dia a

aproximadamente 100 miligramas / dia. Os opioides foram as drogas adjuvantes mais utilizadas para controle de sintomas nos pacientes sedados.

Por fim, a eficácia e segurança da TSP no tratamento de sofrimentos intoleráveis foram examinadas em apenas três artigos. Winnie e colegas (WINNIE *et al.*, 2019) relataram que a maioria dos pacientes obtiveram controle adequado dos sintomas em 83,5% do tempo em que ficaram sedados.

Quadro 1 — Visão geral dos estudos incluídos na revisão

Local, autor, ano de publicação, título do artigo	Objetivo	Metodologia	Resultados dos pacientes sedados
China, Xiaoli <i>et al.</i> , 2015, Palliative sedation for terminally ill cancer patients in a tertiary cancer center in Shanghai, China	Descrever as características dos pacientes que sofreram de câncer e que foram sedados até a morte em Xangai, na China.	Quantitativo, retrospectivo, n = 244 pacientes com câncer terminal, sendo 82 sedados. Sedação paliativa: foi potencialmente indicada para pacientes com sintomas físicos refratários. Inicialmente, a sedação intermitente foi utilizada. A decisão de transição da sedação intermitente para a contínua para esses pacientes foi baseada na prevalência de sintomas não controlados.	Prevalência da sedação: 33,6%. Sexo: masculino 48,78% e feminino 51,22%. Idade (média): 62 anos. KPS (mediana): 20%. Diagnóstico oncológico (mais frequentes): câncer de pulmão 14,6%; câncer de fígado 14,6%; câncer de estômago 11%. Local de instituição da sedação: enfermaria de cuidados paliativos de centro terciário de câncer. Indicações: delirium agitado 39%, dispneia 35%, dor 12% e outros 9%. Tipo de sedação: intermitente 100% e conversão de intermitente pra contínuo em 24,39%. Medicações: diazepam 71,95%; haloperidol 58,53%; clorpromazina 10,97%. Quarenta e um por cento dos pacientes usaram mais de um tipo de droga. Duração da sedação: média de 24,65 (± 1,78)

			<p>horas e mediana de 22 (2-71) horas.</p> <p>Tempo entre o início da sedação e a morte: 0-24h 65,85%; 24-48h 21,95%; > 48h 12,20%.</p> <p>Drogas adjuvantes: morfina 14,63%.</p>
<p>Espanha, Calvo-Espinos <i>et al.</i>, 2015, Palliative sedation for cancer patients included in a home care program: A retrospective study</p>	<p>Analisar a prática de sedação paliativa em um ambiente doméstico.</p>	<p>Quantitativo, retrospectivo, n = 446 pacientes com câncer avançado matriculados no programa de cuidados paliativos domiciliar, que morreram em 2011 (250 em casa e 191 no hospital). Foram sedados em casa 35 pacientes e 93 no hospital.</p>	<p>Prevalência da sedação: 14% dos pacientes morreram em casa e 48,69% em hospitais.</p> <p>Sexo: masculino 54% e feminino 45%.</p> <p>Idade média: 70 anos.</p> <p>Diagnóstico oncológico (mais frequentes): câncer de pulmão 25,71%; câncer gastrointestinal 17,14%; câncer genitourinário 17,14%.</p> <p>Local de instituição: casa e hospital.</p> <p>Indicações: delirium 68,57%; estresse psicológico 31,42%; dispneia 17,14%, dor 17,14% e outros sintomas 14,28%.</p> <p>Medicações: Midazolam e Levomepromazina.</p> <p>Dose média no último dia de vida: Midazolam 40,19mg; Levomepromazina 70,37mg.</p> <p>Tempo médio de uso da sedação: cerca de 3 dias.</p>
<p>Áustria, Schur <i>et al.</i>, 2016, Sedation at the end of life - a nation-wide study in palliative care units in Austria</p>	<p>Obter informações sobre a prática de sedação no final da vida na Áustria.</p>	<p>Quantitativo, retrospectivo, n = 2414 pacientes de 23 unidades de cuidados paliativos (atendimentos em enfermaria e domicílio), sendo 502 sedados. Terapia de sedação no final da vida: foi definida como qualquer intervenção</p>	<p>Prevalência da sedação: 21%.</p> <p>Sexo: masculino 53% e feminino 47%.</p> <p>Idade mediana: 67 (56–75) anos.</p> <p>Diagnóstico: 92% doenças oncológicas e 8% outras doenças.</p> <p>Local de instituição: 94% em enfermaria de cuidados paliativos e 6% no domicílio.</p>

		<p>sedativa iniciada nas últimas duas semanas de vida do paciente e administrada continuamente até sua morte (duração mínima de uma hora) ou como intermitente sedação por mais de 24h, mesmo quando não foi administrado no momento da morte do paciente.</p>	<p>Indicações: delirium 51%, sofrimento existencial 32%, dispneia 30%, dor 20%, outros 11%.</p> <p>Tipo de sedação: contínua 71% e intermitente 24%.</p> <p>Medicações: Midazolam 79%, lorazepam 13%, haloperidol 10%, diazepam 3%, propofol 3%, levomepromazina 3%, protipendil 1% e desidrobenzperidol < 1%.</p> <p>Dose: aumento significativo da dose do primeiro dia até últimas 24 horas foram registradas apenas para midazolam (mediana de dose em mg: 15 vs. 24, $p \leq 0,001$).</p> <p>Duração da sedação (mediana): 48 (10-72) horas. Menos de 24 horas em 34% e mais de três semanas em 1%.</p> <p>Tempo entre admissão e morte (mediana): 10 (5–19) dias.</p> <p>Drogas adjuvantes: opioides 96%.</p>
<p>Japão, Imai <i>et al.</i>, 2017, Efficacy of two types of palliative sedation therapy defined using intervention protocols: proportional vs. deep sedation</p>	<p>Investigar o efeito de dois tipos de sedação paliativa definidos usando protocolos de intervenção: proporcional e sedação profunda.</p>	<p>Quantitativo, retrospectivo com análise de dados coletados prospectivamente, $n = 398$ pacientes com câncer terminal, sendo 50 sedados por meio de infusão contínua de midazolam de acordo com protocolos de intervenção para sintomas refratários em uma unidade de cuidados paliativos de um hospital de câncer. Terapia de sedação paliativa: considerada</p>	<p>Prevalência da sedação: 12,6%</p> <p>Sexo: masculino 60% e feminino 40%.</p> <p>Idade média: nos casos de sedação proporcional foi 68,4 anos e nos de sedação profunda foi 70,2 anos.</p> <p>Diagnóstico oncológico (mais frequentes): câncer de cólon 20%, câncer de pulmão 18%, câncer de esôfago 12% e câncer de estômago 12%.</p> <p>Local de instituição: unidade de cuidados</p>

		<p>sedação eticamente justificada se (1) o objetivo da sedação era paliar o sofrimento, (2) um paciente expressou um desejo explícito de sedação ou foi assumido que um paciente desejaria sedação, e a família consentiu em sedação e (3) a sedação foi considerada a ação mais proporcional entre todas as opções possíveis.</p>	<p>paliativos de hospital de câncer. Indicações: sedação proporcional - delirium 50%, dispneia 40%, dor 10%, náuseas e vômitos 6%; sedação profunda - delirium 24%, dispneia 22%, dor 6%, náuseas e vômitos 4%; sofrimento psicoexistencial sem outro sintoma associado 0%. Tipo de sedação: sedação proporcional 64% e sedação profunda 36%. Medicações: Midazolam em 100%. Duração da sedação – mediana em horas (intervalo): sedação proporcional 75,5 (10–444) e sedação profunda 42,5 (1–269). Dose máxima de midazolam média (±DP) em mg/h: sedação proporcional 2,1 (±1,6) e sedação profunda 4,2 (±2,7) Tempo médio de sobrevivência desde o início da sedação até a morte: sedação proporcional 75,5h (variação de 10 a 444) e sedação profunda 42,5h (1–269). Efeitos da sedação: apneia ocorreu em 3,8% na sedação proporcional e 22,2% na sedação profunda. Não ocorreram eventos fatais.</p>
Colômbia, Palacio <i>et al.</i> , 2018, Palliative sedation in advanced cancer patients hospitalized in a specialized palliative care unit	Descrever a prática de sedação paliativa em pacientes com câncer avançado em unidade de cuidados paliativos especializados na Colômbia.	Quantitativo, prospectivo, n = 2890 pacientes com câncer, sendo 66 sedados. Sedação paliativa: considerada quando os pacientes apresentaram um ou mais sintomas	Prevalência da sedação: 2,2% Sexo: masculino 30,3% e feminino 69,7%. Idade média: 61,1 (24-87) anos. KPS: ≤ 50% em 74%; 40% em 28,8%; 50% em 24,2%; 30% em

		<p>refratários (sintomas físicos, psicossociais ou espirituais que não responderam ao tratamento ideal por parte da equipe multidisciplinar) e quando causou sofrimento significativo, como por eles expressos ou detectados pela família e/ou os membros da equipe de saúde.</p>	<p>21,2%; 60% em 16,5%; 20% em 4,5%.</p> <p>Diagnóstico oncológico (mais frequentes): câncer de mama (22,7%), câncer gastrointestinal 18,2%, câncer de SNC 12,1%.</p> <p>Local de instituição: hospital oncológico.</p> <p>Indicações: dispneia 59,1%; delirium 45,5%; dor 31,8%; estertores terminais 15,2%, sofrimento existencial 13,6%, fadiga 6,1%, sangramento 4,5%, outros 15,2%.</p> <p>Tipo de sedação: início - intermitente 57,6% e contínua 42,4%; final - intermitente 30,3% e contínua 69,7%.</p> <p>Medicações: Midazolam 100%. Dose inicial média do midazolam: 48,4mg/dia. Dose final média do midazolam: 100,4mg/dia.</p> <p>Tempo médio de sobrevivência: 44,9h (DP 41,1; intervalo 1,3-215).</p> <p>Efeito da sedação/Desfecho: morte 97% e controle de sintomas 3%.</p> <p>Drogas adjuvantes: morfina 75,8%; hidromorfona 7,6%; haloperidol 7,6%, nenhuma 9,1%.</p>
<p>Brasil, Prado, <i>et al.</i>, 2018, Continuous palliative sedation for patients with advanced cancer at a tertiary care cancer center</p>	<p>Avaliar a frequência, indicações clínicas e resultados de sedação paliativa em pacientes com câncer avançado admitidos em abrangente centro terciário de câncer.</p>	<p>Quantitativo, retrospectivo, n = 552 pacientes com câncer avançado, sendo 203 sedados.</p> <p>Sedação paliativa: definida como o uso de drogas sedativas para reduzir a consciência do paciente com a intenção de aliviar</p>	<p>Prevalência da sedação: 54,2%.</p> <p>Sexo: masculino 44,3% e feminino 55,7%. Idade média: 67,8 anos.</p> <p>Diagnóstico oncológico (mais frequentes): câncer de pulmão 23%; câncer hepatobiliar 11%; câncer de mama 8%;</p>

		<p>sintomas refratários durante as últimas horas ou dias de uma doença progressiva e incurável.</p>	<p>câncer metastático 88,7%. Local de instituição: hospital terciário. Indicações: dispneia 55,1%; delirium 19,7%; dor 14,8%; sangramento 2%; ansiedade 1,5%. Tipo de sedação: contínua 100%. Medicações: midazolam 52,7%; midazolam e um neuroléptico 39,4%; apenas neuroléptico. Dose mediana inicial de midazolam: 0,75 mg/h (0,6-1,5). Dose mediana final de midazolam: 1,5mg/h (0,9-3,0). Dose mediana inicial de clorpromazina: 1,4mg/h (1-3). Dose mediana final de clorpromazina: 2mg/h (1-4). Dose inicial média de midazolam: 0,75mg/h. Dose final média de midazolam: 1,5mg/h. Tempo médio entre a admissão e a morte: 33,6 dias (17–61,7) Tempo médio entre a sedação e a morte: 27 h (5,5–66,2). Drogas adjuvantes: pelo menos um opióide 98%; morfina 93%.</p>
<p>Itália, Caraceni <i>et al.</i>, 2018, Palliative sedation in terminal cancer patients admitted to hospice or home care programs: does the setting matter? Results from a national multicenter observational study.</p>	<p>Comparar as configurações de domicílio (home care) e hospice para a taxa de sedação paliativa, características clínicas do paciente antes e durante a sedação paliativa, processo de tomada de decisão e aspectos clínicos da sedação paliativa.</p>	<p>Quantitativo, retrospectivo, n = 2894 pacientes com câncer, sendo 531 sedados. Sedação paliativa: redução intencional do nível de consciência do paciente pela administração de medicamentos sedativos para controlar sintomas refratários.</p>	<p>Prevalência da sedação: total 18%; domicílio 15%; hospice 21%. Sexo: masculino 55,5% e feminino 44,5%. Idade média: 70,2 anos. KPS médio: 22,3%. Diagnóstico oncológico (mais frequente): câncer gastrointestinal 32,2%; câncer de pulmão</p>

			<p>27,5%; câncer de mama 8,1%; câncer genito-urinário 7,5%.</p> <p>Local de instituição: hospice e domicílio (home care).</p> <p>Indicações: delirium 54%; dispneia 48%; estresse psicológico 23,7%; dor 21,8%; vômitos 3%; hemorragias 3,5%.</p> <p>Medicações: midazolam 88,1%; clorpromazina 12,1%, haloperidol 12,6%; propofol 0,2%; fenobarbital 2,8%; lorazepam 1,9%; prometazina 3%.</p> <p>Tempo médio de uso: 45,7 horas.</p> <p>Tipo de sedação: uso do midazolam intermitente em 9,6% e contínuo em 85,3% e ambos 5,1%; uso da clorpromazina intermitente 26,2%, contínuo 73,8% e ambos 0%; uso do haloperidol intermitente 6,7%, contínuo 90%, ambos 3,3%.</p> <p>Drogas adjuvantes: morfina em 20,9%.</p>
Coreia, Won <i>et al.</i> , 2019, Clinical Patterns of Continuous and Intermittent Palliative Sedation in Patients With Terminal Cancer: A Descriptive, Observational Study	Investigar os resultados clínicos da sedação paliativa em um ambiente clínico real.	Quantitativo, prospectivo, com análise retrospectiva, n = 306 pacientes com câncer, sendo 89 sedados. Sedação paliativa: foi realizada de acordo com um protocolo pré-determinado quando os pacientes atenderam aos seguintes quatro condições: 1. Sintomas incontroláveis graves, apesar de estratégias de tratamento ideais.	Prevalência da sedação: 29,1%. Sexo: masculino 79,8% e feminino 20,2%. Idade média: 64,1 anos. Diagnóstico oncológico (mais frequentes): câncer de pulmão 28,1%; câncer gástrico 15,7%; câncer pancreaticobiliar 15,7%; câncer colorretal 9%; câncer genitourinário 7,9%; câncer hepatocelular 7,9%; câncer hematológico 4,5%; câncer de cabeça e pescoço 3,4%; câncer

		<p>2. Pacientes e/ou familiares estavam cientes da condição e de sua irreversibilidade.</p> <p>3. O consentimento foi fornecido pelos pacientes e/ou familiares.</p> <p>4. Pacientes e/ou familiares entendidos da possibilidade de os pacientes morrerem inconscientes ou sofrerem súbita deterioração após a sedação paliativa.</p>	<p>de mama 2,2%; outros 5,6%.</p> <p>Local de instituição: hospice.</p> <p>Indicações: delirium 61%; dispneia 20%; dor 15%.</p> <p>Tipo de sedação: intermitente 67,8% e contínua 32,2%.</p> <p>Medicações: midazolam 100%; medicações de resgate propofol (17,9%) e fenobarbital (3,3%).</p> <p>Dose mediana das medicações: midazolam 2mg/hora; propofol 2mg/kg/hora.</p> <p>Tempo médio de sobrevivência após o início da sedação paliativa: 5 dias.</p> <p>Taxa de controle de sintomas: 82% tiveram sintomas aliviados com midazolam; 97,2% com propofol e 100% (n 3) com fenobarbital.</p> <p>Tempo médio de sobrevivência desde o início da sedação: intermitente 6 dias e contínua 1 dia.</p>
<p>Coreia do Sul, Kim <i>et al.</i>, 2019, Sedation for terminally ill cancer patients: A multicenter retrospective cohort study in South Korea</p>	<p>Investigar a prática real de sedação e as características do médico associadas ao uso de sedação para pacientes com câncer em estado terminal na Coreia do Sul.</p>	<p>Quantitativo, retrospectivo, n= 8.309 pacientes com câncer, sendo 1334 sedados. Sedação paliativa: definida como a administração de agentes sedativos para o alívio sintomas intoleráveis nas últimas duas semanas antes da morte.</p>	<p>Prevalência da sedação: 16,1%.</p> <p>Sexo: masculino 65,37% e feminino 34,63.</p> <p>Idade média: 61,8 anos.</p> <p>Diagnóstico oncológico (mais frequente): câncer gastrointestinal 46,62%; câncer de pulmão 29,16%; câncer genitourinário 5,17%, câncer de mama 4,64%; câncer de cabeça e pescoço 2,54%; outros 11,84%.</p> <p>Local de instituição: hospital.</p> <p>Indicações: delirium 39,3%; dor 23,1%;</p>

			<p>dispneia 21,9%; outros 15,7%.</p> <p>Tipos de sedação: intermitente 61,8% e contínuo 38,2%.</p> <p>Medicações: lorazepam 32,8%; midazolam 28,9%; diazepam 18,6%; propofol 0,1%; outros 19,6%.</p> <p>Duração média da sedação desde o início até a morte: 3 dias (intervalo 1- 36 dias).</p> <p>Especialistas: cuidados de fim de vida foram realizados principalmente por hematologistas ou oncologistas (91,4%).</p>
China, Tin <i>et al.</i> , 2019, A retrospective review for the use of palliative sedation in a regional hospital in Hong Kong	Relatar a prática local e comparar os resultados com os das diretrizes internacionais, e estudar os fatores associados ao sucesso da sedação na população chinesa.	Quantitativo, retrospectivo, n = 180 pacientes com evidência histológica ou radiológica de malignidade, sendo 81 sedados.	<p>Prevalência da sedação: 45%.</p> <p>Sexo: masculino 60% e feminino 40%.</p> <p>Idade média: 68 anos.</p> <p>KPS: mediana < 40 na admissão à enfermaria de cuidados paliativos e KPS variou de 20–70.</p> <p>Diagnóstico oncológico (mais frequentes): câncer de pulmão 33,3%; câncer colorretal 18,5%; câncer hepatobiliar e de pâncreas 18,5%; câncer genitourinário 6,2%; câncer gastrointestinal superior 6,2%.</p> <p>Local de instituição: enfermaria de cuidados paliativos em hospital oncológico.</p> <p>Indicações: dispneia 78,0%; delirium / agitação 40,2%; convulsão intratável 2,5%; dor 1,2%; sofrimento existencial 0,0%; outros 2,5%.</p> <p>Tipo de sedação: contínua 100%.</p> <p>Medicações: midazolam 100%.</p>

			<p>Dose média do midazolam: 10mg/dia (variação, 5–45 mg). Tempo médio de uso: 86,76h.</p> <p>Qualidade da sedação: mediana da porcentagem de tempo com controle adequado dos sintomas foi de 83,5% (variação, 0–100%).</p> <p>Em pacientes que alcançaram controle adequado dos sintomas, a duração média para atingir sedação adequada após o início da sedação paliativa foi 5,9 horas (intervalo, 0-130 horas).</p> <p>Drogas adjuvantes: morfina 71,9%; fentanil 15,6%; butilbrometo de hioscina 76,1%; haloperidol 47,8%.</p>
--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fonte: A autora.

4 DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo levantar como a terapia de sedação paliativa em cuidados paliativos oncológicos tem sido feita nos últimos anos. Um dos achados que mais chamam atenção nesta revisão é a variabilidade da prevalência da TSP que pode ser justificada pelas diferenças metodológicas utilizadas nos trabalhos (tipos de estudo, características dos pacientes, definições, classificações, indicações, contextos e experiências).

As definições divergentes da terapia de sedação paliativa, claramente, refletem em como este procedimento é aplicado na prática. Essa variação de conceitos já era esperada tendo em vista que existem mais de 50 definições na literatura para a sedação no contexto dos cuidados paliativos (PAPAVASILIOU *et al.*, 2013). Apesar da maioria dos estudos desta revisão terem utilizados nomenclaturas semelhantes e remeterem à definição original em que a sedação é utilizada para controle de sintomas em pacientes oncológicos por meio da redução da consciência (VENTAFRIDDA *et al.*, 1990), algumas definições limitaram a utilização da TSP. Considerar apenas sintomas físicos, restringir o tempo de expectativa de vida dos pacientes ou exigir a obrigatoriedade do consentimento do paciente ou da família para instituição da sedação são exemplos de exclusão de pacientes que poderiam se beneficiar da intervenção. Uma definição abrangente e bem aceita na comunidade científica é a da Associação Europeia de Cuidados Paliativos (AECP) em que a sedação, no contexto de medicina paliativa, é o uso monitorado de medicamentos destinados a induzir um estado de consciência diminuída ou ausente (inconsciência), a fim de aliviar o sofrimento intratável, de uma maneira que seja eticamente aceitável para o paciente, família e equipe de saúde (CHERNY & RADBRUCH, 2009). A partir da utilização de definições amplas e claras como essa da AECP, pode ser possível fazer outras diferenciações (primária x secundária, intermitente x contínua, superficial ou leve x profunda e gradual ou proporcional x rápida) para assim, poder comparar e analisar valores de prevalência (MORITA *et al.*, 2002).

Em relação ao objetivo, a TSP pode ser primária (quando a intenção da intervenção terapêutica, através das medicações sedativas, é a diminuição do nível de consciência) ou secundária (quando o rebaixamento do nível de consciência é consequência do efeito farmacológico da medicação usada para controlar um sintoma

específico). A sedação secundária com opioides já foi utilizada como primeira escolha em estudos mais antigos (REUZEL *et al.*, 2008). Embora possam causar sonolência nos pacientes, os opioides geralmente não levam à perda de consciência e não são eficientes para induzir sedação paliativa. Felizmente, nesta revisão, os estudos utilizaram apenas a sedação primária. Já em relação à temporalidade, os estudos foram bem divergentes. Prado e cols.e Winnie e colegas (PRADO *et al.*, 2018; WINNIE *et al.*, 2019) utilizaram apenas a sedação contínua, ou seja, aquela em que se mantém o nível de consciência diminuído e permanente até a morte. Já outros estudos, iniciaram com a sedação intermitente, que é aquela na qual se permite períodos de alerta do paciente. A maioria dos estudos utilizou essas duas formas de sedação.

Delirium ou dispneia são os principais sintomas que levaram à necessidade de sedação em todos os trabalhos desta revisão, assim como foi encontrado em revisões anteriores (CLAESSENS *et al.*, 2008; MALTONI *et al.*, 2012). Outros sintomas refratários que comumente requerem sedação são dor, vômitos e sangramentos. Alguns estudos abordam apenas esses sintomas físicos, apesar de que nos últimos anos é crescente a importância dos sintomas não físicos, sejam eles de origem psicológica, espiritual ou existencial. O sofrimento existencial ainda é um tema controverso por ter definição complexa e multifatorial, o que torna sua abordagem difícil. Como este sintoma pode surgir em fases mais precoces da doença e ter caráter flutuante, relacionado com sintomas físicos não controlados, a maioria dos autores recomenda que a sedação nos casos de sofrimento existencial seja usada com extrema precaução, necessariamente com acompanhamento multiprofissional regular, incluindo suporte psicológico, psiquiátrico e espiritual, além de ser, inicialmente, de forma intermitente (CHERNY, 2009).

Outro ponto que pode explicar as grandes variações nos resultados relatados nesta revisão é o fato de que os estudos são realizados em diferentes contextos (unidades hospitalares, com acompanhamento ou não de equipe de cuidados paliativos, atendimento domiciliar e hospices). Apesar da terapia de sedação paliativa ser uma opção viável no ambiente residencial, conforme verificado em revisão sistemática (MERCADANTE *et al.*, 2011), neste trabalho, o domicílio foi o local em que menos se sedou pacientes até a morte. Uma possível explicação para isso é o fato de que na tentativa de se esgotar todas as possibilidades terapêuticas para os sintomas de difícil controle antes mesmo de serem considerados refratários, os pacientes precisam de recursos que muitas vezes só estão disponíveis em hospitais.

Outro motivo é que em algumas localidades não é possível oferecer um mínimo de acompanhamento domiciliar para realização de um procedimento tão complexo como a terapia de sedação paliativa.

Uma das controvérsias mais importantes envolvendo a sedação no contexto paliativo é seu impacto na sobrevida. A TSP foi considerada uma forma de eutanásia lenta por alguns autores, pois eles acreditavam que este tratamento provocava redução da vida (BILLINGS & BLOCK, 1996). Apesar de não ser objetivo desta revisão aprofundar as questões éticas, é preciso deixar claro que TSP é diferente de eutanásia e de suicídio médico assistido. Enquanto na sedação paliativa, a intenção é aliviar o sofrimento intolerável, o procedimento é usar um medicamento sedativo para controle dos sintomas refratários e o resultado bem-sucedido é o alívio do sofrimento; na eutanásia, a intenção é matar o paciente, o procedimento é administrar uma droga letal e o resultado bem-sucedido é a morte imediata (MATERSTVEDT *et al.*, 2003). Já no suicídio assistido por médico, um médico ajuda intencionalmente uma pessoa a cometer suicídio, fornecendo medicamentos para autoadministração. (MATERSTVEDT *et al.*, 2003). Apesar dessa polêmica, existem poucos estudos que avaliaram o efeito da sedação paliativa na sobrevida. Dos dez artigos revisados, apenas três abordaram esse tema e estão de acordo com os dados publicados por Maltoni (MALTONI *et al.* 2012) numa revisão sistemática em que foi concluído que, quando devidamente indicada e usada corretamente para aliviar o sofrimento intolerável, a TSP não parece ter qualquer efeito prejudicial na sobrevida de pacientes com câncer terminal.

Outro aspecto importante relacionado a um possível efeito de encurtamento da vida é a segurança de sedação paliativa. O único estudo da nossa revisão que abordou esse tema, não encontrou complicações com risco de vida, diferente do estudo de Morita (MORITA *et al.*, 2005) que relatam uma alta porcentagem de complicações graves. Portanto, é essencial o princípio da proporcionalidade para a boa prática da TSP, pois implica que a consciência seja reduzida apenas o suficiente para aliviar o sofrimento refratário de maneira adequada (DE GRAEFF, 2007).

Assim como na maioria das diretrizes, de maneira geral, o midazolam é o medicamento mais utilizado para se proceder e obter a sedação em contexto paliativo (TWYLCROSS, 2019). O midazolam é um benzodiazepínico de início de ação rápida (de 2 a 5 minutos por via endovenosa), meia-vida curta (de uma a três horas), de fácil titulação, pode ser coadministrado com outras medicações usadas nos cuidados

paliativos (exemplo psicotrópicos e opioides) e possui antídoto (flumazenil) (CHERNY, 2014). Apesar de todas essas vantagens do midazolam, ele não é primeira escolha em casos de delirium e isso é preocupante tendo em vista que delirium é uma das principais indicações de TSP (TWYXCROSS, 2019). A terapia de primeira linha recomendada para o tratamento do delirium são os neurolépticos, como haloperidol e clorpromazina. Outra opção que ocasionalmente vem sendo utilizada para reduzir delirium e potencializar analgesia é a dexmedetomidina, agonista alfa2 adrenérgico altamente seletivo que permite o despertar mais fácil dos pacientes (COYNE, 2010).

Embora em uma minoria de casos, o fenobarbital e o propofol foram utilizados para sedação paliativa nesta revisão, eles são medicações de início de ação rápida e causam inconsciência de modo mais confiável e são indicados para pacientes que desenvolveram níveis extremos de tolerância aos benzodiazepínicos (CHERNY, 2014). A utilização do fenobarbital possui algumas desvantagens como acúmulo no organismo, interações medicamentosas, uso de sítio exclusivo para administração e dificuldade em reverter a sedação. Já o propofol é considerado como a última droga a ser utilizada devido aos perigosos eventos adversos (depressão respiratória, hipotensão severa e risco de contaminação) que podem ocorrer se não for utilizado por profissional experiente (SCHILDMANN, 2015).

Na maioria dos artigos analisados, os autores relataram "dosagens médias" usadas para sedação. Porém, não é possível generalizar a quantidade de droga necessária para sedar um doente, porque a faixa de dosagem efetiva varia bastante de acordo com o histórico médico e medicamentoso dos pacientes e com a intensidade dos sintomas refratários. Dessa forma, é recomendado que as dosagens sejam tituladas individual e continuamente (CHERNY, 2014).

Nesta revisão foram relatados dados de estudos para descrever como a TSP em pacientes oncológicos em cuidados paliativos tem sido feita nos últimos anos, porém, é uma revisão com várias limitações devido à baixa qualidade dos estudos. A maioria dos estudos utilizou dados retrospectivos, propensos a viés de memória. Pesquisas robustas, principalmente estudos randomizados, em pacientes submetidos à terapia de sedação paliativa são improváveis devido a razões metodológicas, práticas e éticas. Entretanto, estudos multicêntricos, internacionais, prospectivos e longitudinais podem ajudar a melhorar os conhecimentos e a assistência aos pacientes.

Finalmente, a presente revisão de literatura mostra que ainda existem polêmicas e divergências conceituais e práticas na forma como a terapia de sedação paliativa é realizada nos diferentes lugares. Como são escassas as evidências científicas com níveis de recomendação para que seja possível o estabelecimento de um protocolo universal para a terapia de sedação paliativa, reduzir a consciência de pacientes com o intuito de promover alívio e conforto para sintomas refratários e sofrimentos intoleráveis através do uso seguro e racional de medicações sedativas ainda é considerado uma arte.

REFERÊNCIAS

- BILLINGS, J., A., BLOCK, S., D., Slow eutanasia. **J Palliat Care**, v. 12, n. 4, p. 21-30, 1996.
- CALVO-ESPINOS, C., *et al.*, Palliative sedation for cancer patients included in a home care program: a retrospective study. **Palliat Support Care**, v. 13, n. 3, p. 619-24, 2015.
- CARACENI, A., *et al.*, Palliative sedation in terminal cancer patients admitted to hospice or home care programs: does the setting matter? Results from a national multicenter observational study. **J Pain Symptom Manage**, v. 56, n. 1, p. 33-43, 2018.
- CHERNY, N. I., ESMO Guidelines Working Group; ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. **Ann Oncol**, v. 3, n. 3, p. 143-52, 2014.
- CLAESSENS, P., *et al.*, Palliative sedation: a review of the research literature. **J Pain Symptom Manag**, v. 36, n. 3, p. 310-33, 2008.
- CHERNY, N. I., *et al.*, European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. **Palliat Med**, v. 23, n. 7, p. 581-93, 2009.
- COYNE, P., J., *et al.*, Dexmedetomidine: exploring its potential role and dosing guideline for its use in intractable pain in the palliative care setting. **J Pain Palliat Care Pharmacother**, v. 24, n. 4, p. 384-6, 2010.
- DE GRAEFF, A., Palliative sedation: clinical, pharmacological and practical aspects. In: Sterckx S, Raus K and Mortier F (eds) Continuous sedation at the end of life: ethical, clinical and legal perspectives. **J Palliat Med**, v. 10, n. 1, p. 67-85, 2007.
- ENCK, R. E., Drug-induced terminal sedation for symptom control. **Am J Hosp Palliat Care**, v. 8, n. 5, p. 3-5, 1991.
- IMAI, K., *et al.*, Efficacy of two types of palliative sedation therapy defined using intervention protocols: proportional vs. deep sedation. **Support Care Cancer**, v. 26, n. 6, p. 1763-1771, 2018.
- KIN, Y., S., *et al.*, Sedation for terminally ill cancer patients: A multicenter retrospective cohort study in South Korea. **Medicine (Baltimore)**, v. 98, n. 5, p. e14278, 2019.
- MALTONI, M., *et al.*, Palliative sedation therapy does not hasten death: results from a prospective multicenter study. **Ann Oncol**, v. 20, n. 7, p. 1163-9, 2009.

- MALTONI, M., *et al.*, Palliative sedation in end-of-life care and survival: a systematic review. **J Clin Oncol**, v. 30, n. 12, p. 1378-83, 2012.
- MATERSTVEDT, L., J., *et al.*, Euthanasia and physician-assisted suicide: A view from an EAPC Ethics Task Force. **Palliat Med**, v. 17, n. 2, p. 97-101, 2003.
- MERCADANTE, S., *et al.*, Palliative sedation in patients with advanced cancer followed at home: A systematic review. **J Pain Symptom Manage**, v. 41, n. 4, p. 754-60, 2011.
- MORITA, A. E., TSUNETO, S., SHIMA, Y., Proposed definitions for terminal sedation. **Lancet**, v. 358, n. 99278, p. 335-6, 2001.
- MORITA, A. E., TSUNETO, S., SHIMA, Y., Definition of sedation for symptom relief: a systematic literature review and a proposal of operational criteria. **J Pain Symptom Manage**, v. 24, n. 4, p. 447-53, 2002.
- MORITA, A. E., *et al.*, Efficacy and safety of palliative sedation therapy: a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. **J Pain Symptom Manage**, v. 30, n. 4, p. 320-8, 2005.
- PALACIO, S. P., *et al.*, Palliative sedation in advanced cancer patients hospitalized in a specialized palliative care unit. **Support Care Cancer**, v. 26, n. 9, p. 3173-3180, 2018.
- PAPAVASILIOU, E., *et al.*, Continuous sedation (CS) until death: mapping the literature by bibliometric analysis. **J Pain Symptom Manage**, v. 45, n. 6, p. 1073-1082, 2013.
- PRADO, B. L., *et al.*, Continuous palliative sedation for patients with advanced cancer at a tertiary care cancer center. **BMC Palliat Care**, v. 17, n. 1, p. 13, 2018.
- REUZEL, R., P., B., *et al.*, Inappropriateness of using opioids for end-stage palliative sedation: a Dutch study. **Palliat Med**, v. 22, n. 5, p. 641-6, 2008.
- SCHILDMANN, E., K., SCHILDMANN, J., KIESEWETTER, I., Medication and monitoring in palliative sedation therapy: a systematic review and quality assessment of published guidelines. **J Pain Symptom Manage**, v. 49, n. 4, p. 734-46, 2015.
- SCHUR, S., *et al.*, Sedation at the end of life – a nation-wide study in palliative care units in Austria. **BMC Palliat Care**, v. 15, n. 50, p. 1-8, 2016.
- SIMON, A. E., *et al.*, Attitudes towards terminal sedation: an empirical survey among experts in the field of medical ethics. **BMC Palliat Care**, v. 6, n. 4, p. 1-7, 2007.
- SOLANO, J. P., GOMES, B., HIGGINSON, I. J. A.; Comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. **J Pain Symptom Manage**, v. 31, n. 1, p. 58-69, 2006.

TIN, W., W-Y., LO, S-H., WONG, F., C-S., A retrospective review for the use of palliative sedation in a regional hospital in Hong Kong. **Ann Palliat Med**, 2019.

TWYXCROSS, R., Reflections on palliative sedation. **Palliat Care**, p. 1-16, 2019.

VENTAFRIDDA, V., *et al.*, Symptom prevalence and control during cancer patients' last days of life. **J Palliat Care**, v. 6, n. 3, p. 7-11, 1990.

WON, Y-W., *et al.*, Clinical Patterns of Continuous and Intermittent Palliative Sedation in Patients With Terminal Cancer: A Descriptive, Observational Study. **J Pain Symptom Manage**, v. 58, n. 1, p. 65-71, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Definition of palliative care**. Geneva, 2002. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>. Acesso em: 04 Abr. 2020.

XIAOLI, G., *et al.*, Palliative sedation for terminally ill cancer patients in a tertiary cancer center in Shanghai, China. **BMC Palliat Care**, v. 14, n. 5, p. 1-6, 2015.