

# **Cuidado Paliativo em Crianças e Adolescentes com Câncer em Países de Alta/Média/Baixa Renda: Uma Revisão Integrativa**

*Palliative Care in Childrens and Adolescents with Cancer in High/Middle/Low Income Countries: an integrative review*

Cuidado Paliativo en Niños y Adolescentes con Cáncer en Países de Alta / Media / Baja Renta: Una Revisión Integrativa

Juliana Marques Reis<sup>1</sup>, Erika da Silva Magliano<sup>2</sup>, Marcelle Jacomelli Ramos<sup>3</sup>

1. Farmacêutica. Especialista em Vigilância Sanitária. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

2. Doutora em Saúde Coletiva. Farmacêutica. INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

3. Farmacêutica. Especialista em Oncologia. INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Juliana Marques Reis. Rua Antônio Lopes, 138, Jardim América – Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP 21240-650. Email: [mreisju@gmail.com](mailto:mreisju@gmail.com)

## **DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES**

Nada a declarar.

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

Não há.

## **CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES**

Erika da Silva Magliano participou da concepção e planejamento do estudo, obtenção e análise dos dados, redação e revisão crítica. Marcelle Jacomelli Ramos participou da interpretação dos dados e revisão crítica. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo.

## **Resumo**

**Introdução:** O câncer em crianças e adolescentes com até 19 anos é a primeira causa de morte por doença em países desenvolvidos e a segunda em países em desenvolvimento. O Cuidado Paliativo (CP), como serviço de saúde com foco na qualidade de vida é essencial no cuidado desses pacientes. **Objetivo:** Avaliar o perfil do cuidado paliativo na oncologia pediátrica em países de alta, média e baixa renda e discutir as principais diferenças encontradas nas práticas adotadas entre estes países. **Metodologia:** revisão bibliográfica integrativa entre 2013 e 2018 em cinco bases de dados eletrônicas. Os artigos foram analisados pelo título e resumo. Os que foram selecionados foram lidos e estratificados de acordo com os temas CP ou Cuidado de Fim de Vida e assuntos envolvidos nesta temática. **Resultados:** Foram encontrados 1772 artigos, dos quais 89 foram selecionados e lidos. Destes, 78 artigos foram publicados por países de alta renda e 11 por países de média renda (de acordo com classificação do Banco Mundial). Os artigos foram divididos em dois temas: Cuidado Paliativo e Cuidado de Fim de Vida. Dentro de cada tema, os grupos de assuntos mais discutidos foram Qualidade de Vida e Experiência dos Cuidadores, que abrangem questões como: manejo de sintomas, controle da dor, tratamento no CP, Ensaios clínicos, entre outros. **Conclusão:** Houve maior contribuição de artigos de países de alta renda nos temas CP e Cuidado de Fim de Vida em comparação aos artigos de países de média renda. O que sugere maior domínio dos países de alta renda sobre os temas avaliados.

**Palavras – chave:** cuidado paliativo, câncer infantojuvenil, países de alta renda, países de média e baixa renda.

## **Abstract**

**Introduction:** Cancer in children and adolescents with age until 19 years old is the first cause of death by illness in developed countries and the second in developing countries. The Palliative Care (PC), as a health service with focus on quality of life is essential to the care of this patients. **Objective:** Evaluate the profile of Palliative Care in Childhood Cancer in High, Middle and Low Income Countries and discuss the major difference found on the medical practices between them. **Methodology:** integrative bibliographic review between 2013 and 2018 in five electronic databases. The articles were analyzed by title and abstract. Those that were selected were read and stratified according to the themes PC or End of Life Care and subjects involved in this theme. **Results:** 1772 articles were found, of which 89 were selected and read. Of these, 78 articles were published by high-income countries and 11 by middle-income countries (according to World Bank classification). The articles were divided into two themes: Palliative Care and End of Life Care. Within each theme, the most discussed groups of subjects were Quality of Life and Caregiver Experience, which cover issues such as: symptom management, pain management, CP treatment, clinical trials, among others. **Conclusion:** There was a greater contribution of articles from high-income countries in the areas of PC and End-of-Life Care compared to articles from middle-income countries. It suggests a higher dominance of the high income countries on the subjects evaluated.

**Key Words:** Palliative Care, Cancer in Childrens and Adolescents, High Income Coutries, Middle and Low Income Countries

## **Resumen**

**Introducción:** El cáncer en niños y adolescentes con hasta 19 años es la primera causa de muerte por enfermedad en países desarrollados y la segunda en países en desarrollo.

El cuidado paliativo (CP), como servicio de salud con foco en la calidad de vida es esencial en el cuidado de esos pacientes. **Objetivo:** Evaluar el perfil del cuidado paliativo en la oncología pediátrica en países de alta, media y baja renta y discutir las principales diferencias encontradas en las prácticas adoptadas entre estos países.

**Metodología:** revisión bibliográfica integrativa entre 2013 y 2018 en cinco bases de datos electrónicas. Los artículos fueron analizados por el título y el resumen. Los que fueron seleccionados fueron leídos y estratificados de acuerdo con los temas CP o Cuidado de Fin de Vida y asuntos involucrados en esta temática. **Resultados:** Se han encontrado 1772 artículos, de los cuales 89 han sido seleccionados y leídos. De ellos, 78 artículos fueron publicados por países de alta renta y 11 por países de media renta (de acuerdo con la clasificación del Banco Mundial). Los artículos se dividieron en dos temas: Cuidado Paliativo y Cuidado de fin de vida. En cada tema, los grupos de asuntos más discutidos fueron Calidad de Vida y Experiencia de los Cuidadores, que abarcan cuestiones como: manejo de síntomas, control del dolor, tratamiento en el CP, Ensayos clínicos, entre otros.

**Conclusión:** Hubo mayor contribución de artículos de países de alta renta en los temas CP y Cuidado de Fin de Vida en comparación a los artículos de países de media renta. Lo que sugiere mayor dominio de los países de alta renta sobre los temas evaluados.

**Palabras clave:** cuidado paliativo, cáncer infantojuvenil, países de alta renta, países de media y baja renta.

## **Introdução**

O câncer em crianças e adolescentes, ou câncer infantojuvenil, acomete indivíduos com menos de 19 anos. Em geral, considera-se população pediátrica aquela com idade entre zero e 14 anos e os adolescentes seriam aqueles com idade entre 15 e 19 anos<sup>1</sup>. Entretanto, alguns estudos são realizados somente com adolescentes e jovens adultos, e, portanto, não se enquadram no perfil infantojuvenil, já que a faixa etária é diferente e variável, no Canadá, por exemplo, é de 15 a 29 anos enquanto no Reino Unido é de 13 a 24 anos<sup>2</sup>.

Resumidamente, os tumores em crianças e adolescentes podem ser subdivididos em dois grandes grupos: tumores hematológicos, como as leucemias e os linfomas, e os tumores sólidos, como os do Sistema Nervoso Central (SNC), tumores abdominais (neuroblastoma, hepatoblastomas, nefroblastomas), tumores ósseos e os tumores de partes moles (rabdomiossarcomas, sarcomas sinoviais, fibrossarcomas)<sup>3</sup>.

Em todo o mundo, 270.032 novos casos de câncer foram diagnosticados na população de crianças e adolescentes em 2018 (excluindo-se os casos de câncer de pele não melanoma) e mais de 80% dos casos ocorreram em países de baixa e média renda. A taxa de mortalidade foi de 101.390 casos e aproximadamente 73% deles ocorreram em países de média e baixa renda, onde menos do que 56% e 73% das crianças sobrevivem ao câncer, respectivamente, em comparação a 85% de taxa de sobrevivência em países de alta renda<sup>4</sup>. Esta alta taxa de sobrevivência nesses países deve-se aos avanços no tratamento do câncer infantojuvenil e na expectativa de que a maioria das crianças seja curada da doença<sup>5</sup>.

Entre a população com câncer de todas as idades, o câncer infantojuvenil corresponde a apenas 1% de todas as neoplasias, mas apesar dessa baixa incidência, ele

é a segunda causa de morte geral (todos os óbitos registrados nesta população) e a principal causa de morte por doença (óbitos ocasionados somente por doença) em crianças de países desenvolvidos. Já em países em desenvolvimento, o câncer é a segunda causa de morte por doença nessa faixa etária, visto que nestes países, as doenças infecciosas são as principais causas de morte<sup>6, 7</sup>.

Em 2000, a “*American Academy of Pediatrics*” recomendou que o Cuidado Paliativo (CP) fosse integrado o quanto antes como parte do cuidado dado a crianças com doenças ou condições que ameaçam a vida (em que a morte é uma consequência prevista pela doença), como o câncer<sup>8</sup>. Ou seja, qualquer doença que represente ameaça a vida poderia se beneficiar do CP, que deve ser empregado no diagnóstico e ao longo da doença em uma ampla abordagem multidisciplinar que inclui a família e faz uso de redes comunitárias disponíveis (como as de atenção em saúde, regionais, as de atenção básica e as especializadas)<sup>9</sup>. Estudos demonstram o papel do CP no controle de sintomas, qualidade de vida, na facilitação do diálogo sobre o curso do tratamento, no enfrentamento da morte e no fim de vida. Isto porque o CP atua com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes através do tratamento focado no alívio de sintomas físicos, no auxílio psicossocial, espiritual e no luto<sup>10-13</sup>.

Muito se discute acerca de quais doenças específicas deveriam ser tratadas com o suporte do cuidado paliativo<sup>10, 14</sup>. Um estudo britânico de 2013 avaliou o uso de uma ferramenta (“*Supportive and Palliative Care Indicators Tool – SPICT*”) desenvolvida para identificar pacientes de todas as idades, da atenção primária e secundária sob-risco de deterioração e morte, que necessitam de CP. Para isso, a ferramenta utiliza critérios gerais e clínicos, como a mobilidade, a perda de peso e a persistência de sintomas em

doenças como o câncer, demência, doença neurológica, cardiovascular, respiratória, renal e hepática<sup>14</sup>.

O “*Royal College of Pediatric and Child Health*”, por sua vez, definiu as condições da população infantojuvenil que podem se beneficiar do CP em quatro grupos: quando o tratamento curativo pode ser falível; na necessidade de tratamento intensivo; em tratamentos exclusivamente paliativos e quando houver susceptibilidade para outras complicações<sup>10</sup>.

O cuidado paliativo era em sua maioria, e inicialmente, fornecido a crianças com doenças neurodegenerativas, desordens genéticas ou metabólicas, anomalias congênitas e trauma. A “*American Academy of Pediatrics*” e outras entidades da saúde também defendem que o CP deve ser fornecido ao longo da doença tanto no tratamento com fins curativos quanto no tratamento onde não há possibilidade de cura<sup>15</sup>. Neste último caso, ou quando a expectativa de vida é inferior a seis meses, indica-se o serviço de “*hospicecare*”, um espaço humanizado com suporte médico dedicado a fornecer qualidade de vida a pacientes em cuidados paliativos ou fim de vida<sup>16</sup>.

Apesar da definição bem estabelecida do cuidado paliativo, ele ainda é majoritariamente empregado na fase final da doença, quando não há mais possibilidade de cura ou quando todas as opções terapêuticas se esgotaram. Neste sentido, o CP confunde-se com os cuidados de fim de vida, utilizado somente quando não há mais possibilidade de cura, mas sem a intenção de usar medidas que prolonguem a vida. Embora frequentemente mal interpretado como sinônimo de cuidado paliativo, o cuidado de fim de vida (expressão derivada do termo “*End of Life*”) difere do CP por ser prestado à pacientes com piora de prognóstico, onde a morte é um desfecho esperado e iminente<sup>16, 17</sup>.

Em alguns países como a Alemanha, a percepção de que pacientes pediátricos com câncer sofriam com diversos sintomas no fim de vida, suscitou a necessidade de aumentar o acesso ao cuidado paliativo pela população e melhorar a qualidade de vida e a rede de cuidados dos pacientes tratados por esse serviço, inclusive através de projetos que visam integrar a pesquisa, a atenção primária e pesquisadores externos<sup>12</sup>.

Tendo em vista que a disponibilidade de recursos afeta o tratamento do câncer e que há diferença considerável na incidência e mortalidade nos países de acordo com seu grau de desenvolvimento, o objetivo deste trabalho foi avaliar, através de revisão bibliográfica integrativa, o perfil do cuidado paliativo na oncologia pediátrica em países de alta, média e baixa renda entre 2013 e 2018, e discutir as principais diferenças encontradas nas práticas adotadas entre estes países.

## **Metodologia**

### *Busca nas Bases de Dados*

A revisão de literatura sobre o tema buscou identificar estudos publicados nos últimos cinco anos (2013 a 2018), através de pesquisa nas seguintes bases de dados eletrônicas: Medline, Web of Science, Scopus, Cinahl e Embase.

A estratégia de busca utilizou os descritores MeSH (*Pubmed's Medical SubjectHeadings*) e foi conduzida usando três blocos de conceitos: o primeiro com termos relacionados ao cuidado paliativo ou fim de vida (“*Palliative Care*” e “*Terminal Care*”); o segundo com termos relacionados à pediatria (“*Adolescent*”, “*Child*” e “*Pediatrics*”), e o terceiro bloco com termos relacionados à oncologia (“*Neoplasms*”, “*Cancer*” e “*Tumor*”). O operador booleano "OR" foi utilizado para unir os descritores em cada bloco e o operador booleano "AND" foi utilizado para combinar os blocos entre

si. Nenhum limite de busca foi aplicado para desenho de estudo e tamanho de amostra. Somente estudos em português, inglês ou espanhol foram incluídos.

#### *Seleção dos estudos e extração de dados*

Os critérios de inclusão dos artigos foram: (a) amostras que incluíssem crianças e adolescentes; (b) artigos em oncologia ou câncer; (c) estudos com humanos; (d) estudos publicados entre 2013 e 2018. As duplicatas foram retiradas de forma automática pelo EndNoteWeb e de forma manual.

A seleção dos artigos inicialmente foi baseada no título e no resumo, seguida pela leitura completa do artigo pré-selecionado. Os estudos excluídos foram os de revisão, pela dificuldade de extração de dados, e os artigos que não possuíam o texto completo, ou seja, que eram apenas resumos.

Após a leitura do artigo na íntegra, buscou-se criar uma lista dos assuntos mais frequentemente abordados, dentro dos temas: Cuidado Paliativo e Cuidado de Fim de Vida. Um formulário foi desenhado para a extração de dados dos artigos completos e as seguintes variáveis foram coletadas: autor principal, título, faixa etária da amostra, país onde foi realizado o estudo, ano de publicação do artigo e tamanho da amostra. Todos os artigos foram classificados em um ou mais dos assuntos listados e brevemente resumidos acerca da metodologia, objetivo e resultados obtidos.

A análise de viés do estudo (viés de publicação) foi feita através da análise dos países dos resumos encontrados (cujos artigos não haviam sido publicados).

### *Análise dos Estudos*

A partir da leitura extensiva sobre o tema, procurou-se identificar uma possível sequência durante todo o processo do cuidado paliativo e de fim de vida, objetivando encontrar uma linha sequencial que demonstrasse um avanço sobre o tema desde a sua implementação até a escolha do local de morte da criança, por exemplo, visto que a área de cuidados paliativos em pediatria ainda é pouco explorada.

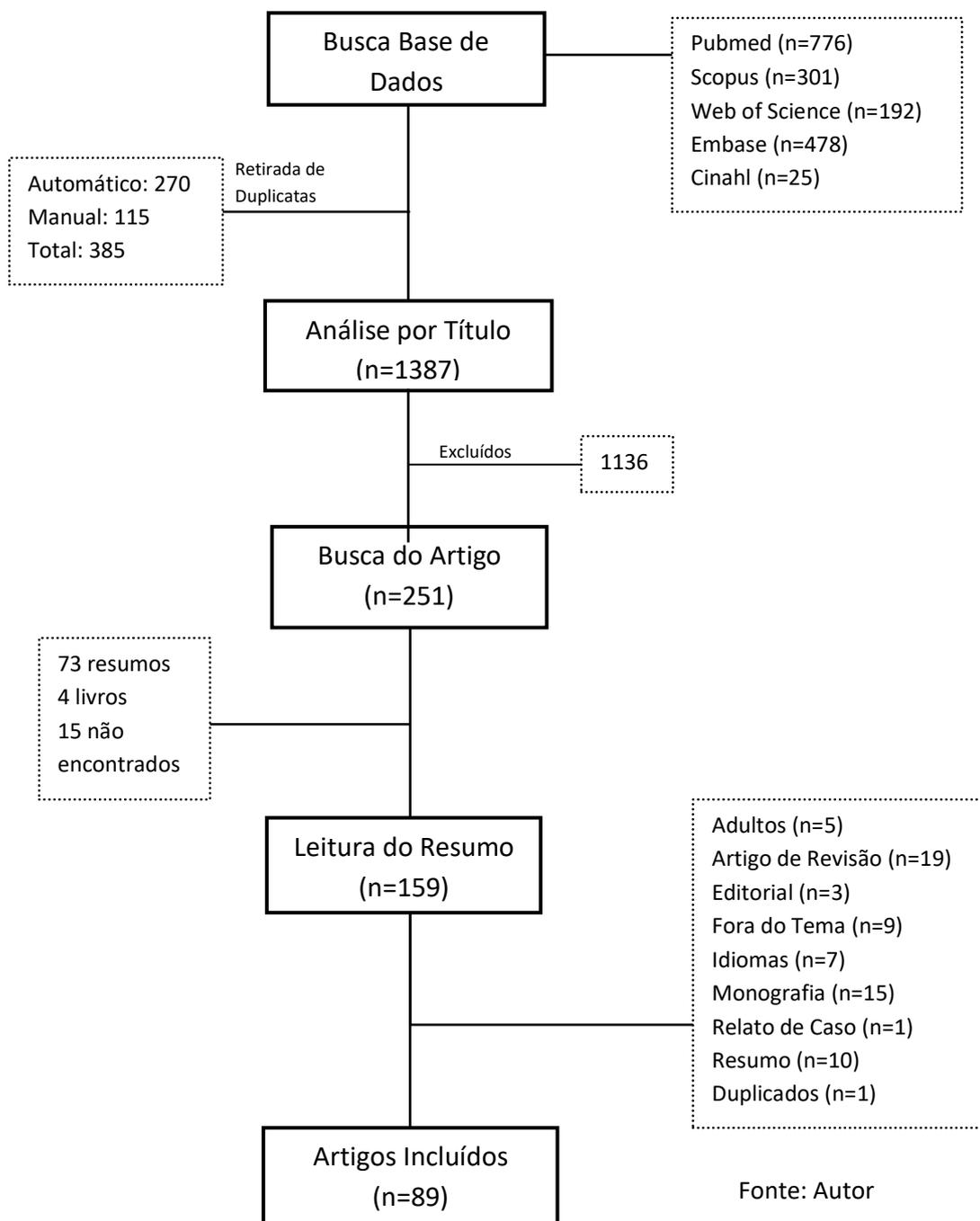
A classificação de renda dos países foi realizada através de duas fontes de classificação: pelo Banco Mundial<sup>18</sup> (2019) e pelo Índice de Desenvolvimento Humano<sup>19</sup> (IDH) de 2014. O IDH é um indicador de desenvolvimento humano utilizado pela Organização das Nações Unidas (ONU) que mede o bem-estar de uma população com base na longevidade (esperança de vida ao nascer), educação (alfabetização e taxa de matrícula) e renda (PIB *per capita*). O Banco Mundial, por outro lado, classifica a economia de um país somente através da renda interna bruta *per capita*, ou o antigo produto interno bruto *per capita* (PIB *per capita*).

Para a comparação entre o cuidado paliativo em países de alta renda com países de baixa/média renda foram analisados os assuntos mais frequentes nos artigos, dentro de dois temas principais: Cuidado Paliativo e Cuidado de Fim de Vida.

### **Resultados**

Dos 1772 artigos inicialmente identificados nas cinco bases, 385 duplicatas foram retiradas, ficando um total de 1387 para a análise por títulos. Desses, apenas 251 publicações tiveram seus artigos pesquisados e os artigos que foram encontrados tiveram seus resumos lidos, sendo captados 89 artigos completos publicados para a

entrada no estudo. A busca foi realizada no dia 17 de julho de 2018. O fluxograma detalhado deste processo pode ser encontrado na Figura 1.



**Figura 1: Fluxograma da Seleção de Artigos**

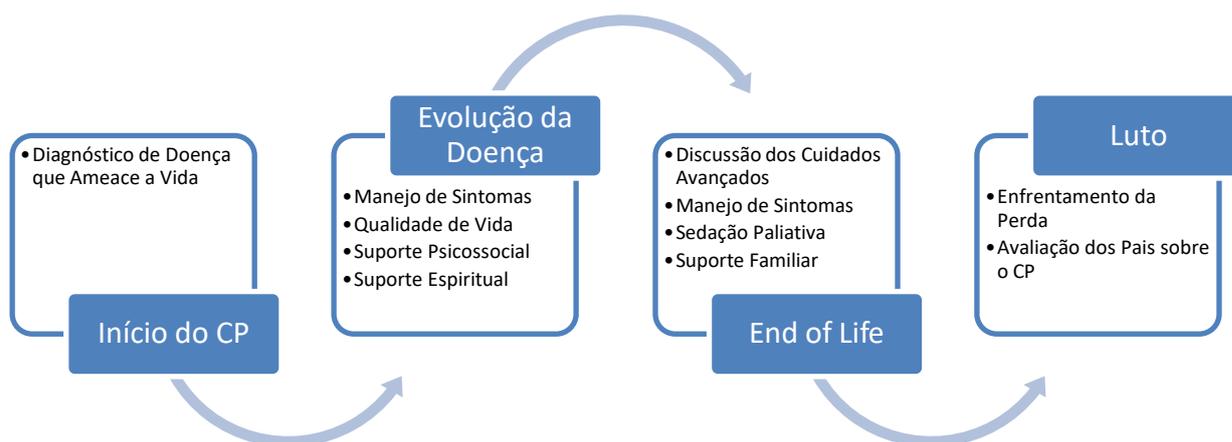
Nesses 89 artigos incluídos, o tamanho da amostra variou de nove<sup>20</sup> a 12.938

<sup>21</sup>crianças e adolescentes. A faixa etária, por sua vez, foi muito variável, incluindo de

maneira geral, pacientes de zero<sup>22</sup> até 25anos<sup>23</sup>. A metodologia, amostra e duração do estudo também foram bem diversificadas. Estudos transversais e de coorte foram os predominantes. Os estudos foram realizados com os pacientes, com os pais ou cuidadores das crianças, com a equipe médica e multiprofissional (EMP) ou com dados médicos. Estes dados médicos eram obtidos em geral de duas maneiras: através da análise direta dos prontuários e através de programas ou instituições de pesquisa que trabalham em parceria com as instituições e extraem os dados para o pesquisador.

Dentro da análise dos temas: Cuidado Paliativo<sup>20, 23-71</sup> e Cuidado de Fim de Vida<sup>11-13, 21-22, 72-105</sup>, nos artigos os assuntos mais abordados foram: comparação do CP adulto e infantil; implementação de CP; controle da dor; manejo de sintomas; qualidade de vida; tratamento no CP; CP domiciliar; ensaios clínicos em CP; educação continuada, treinamento e comunicação em CP; qualificação da equipe multiprofissional no CP pediátrico; instrumentos para avaliação de CP; estudos qualitativos com equipe multiprofissional; experiência dos pais; importância de iniciar cedo o CP, local de morte; morte; perfil do paciente pediátrico paliativo; impacto econômico do/no CP; “cuidado de fim de vida”.

Baseado nesses assuntos, buscamos identificar um padrão sequencial no processo de desenvolvimento do cuidado paliativo pediátrico de forma geral e resumida, desenhado sugestivamente na Figura 2. Basicamente, podemos identificar algumas fases no processo de CP como: início do CP, evolução da doença, cuidado de fim de vida e luto. Estes, por sua vez, possuem diversas outras questões que os caracterizam.



Fonte: Autor

### Figura 2: Etapas do Processo Estrutural do Cuidado Paliativo

Com o objetivo de facilitar a visualização dos resultados, alguns assuntos descritos acima foram agrupados por semelhança e serão representados nos resultados pelos seus respectivos grupos, como segue:

- Qualidade de Vida, que compreende questões como: controle da dor, manejo de sintomas, qualidade de vida, tratamento no CP, CP domiciliar e ensaios clínicos em CP pediátrico;
- Qualificação do CP: educação continuada, treinamento e comunicação em CP; qualificação da EMP no CP pediátrico e instrumento para avaliação de CP;
- Experiência dos Cuidadores: composto na sua maioria por estudos qualitativos com EMP e experiência dos pais sobre o tema;
- Morte: local de morte da criança/adolescente e aspectos relacionados à morte;
- Perfil do Paciente de CP: perfil do paciente pediátrico em cuidado paliativo e impacto econômico do/no CP.

Somente os assuntos “Comparação do CP Adulto e Infantil”, “Implementação de CP” e “Importância de Iniciar Cedo o CP” não foram agrupados.

Os países foram classificados de acordo com a renda utilizando dois parâmetros: pelo Banco Mundial<sup>18</sup> de 2019 e pelo IDH<sup>19</sup> de 2014, cujas classes estratificadas são demonstradas no Quadro 1.

<b>Quadro 1: Classificação dos Países de acordo com o BM 2019 e IDH 2014</b>			
<b>Classificação Banco Mundial (2019)</b>	<b>País</b>	<b>Artigos (89)</b>	<b>Classificação IDH (2014)</b>
<b>Alta Renda (78)</b>	<b>Estados Unidos</b>	<b>40</b>	<b>Muito Alto (78)</b>
	<b>Canadá</b>	<b>11</b>	
	<b>Alemanha</b>	<b>5</b>	
	<b>Reino Unido</b>	<b>5</b>	
	<b>Holanda</b>	<b>4</b>	
	<b>Japão</b>	<b>4</b>	
	<b>Itália</b>	<b>2</b>	
	<b>Suíça</b>	<b>2</b>	
	<b>Chile</b>	<b>1</b>	
	<b>Coréia do Sul</b>	<b>1</b>	
	<b>Espanha</b>	<b>1</b>	
	<b>Hungria</b>	<b>1</b>	
	<b>Polônia</b>	<b>1</b>	
<b>Média Renda (11)</b>	<b>Brasil</b>	<b>6</b>	<b>Alto (3)</b>
	<b>Líbano</b>	<b>1</b>	
	<b>Malásia</b>	<b>1</b>	<b>Médio (1)</b>
	<b>Índia</b>	<b>1</b>	
	<b>Nigéria</b>	<b>2</b>	

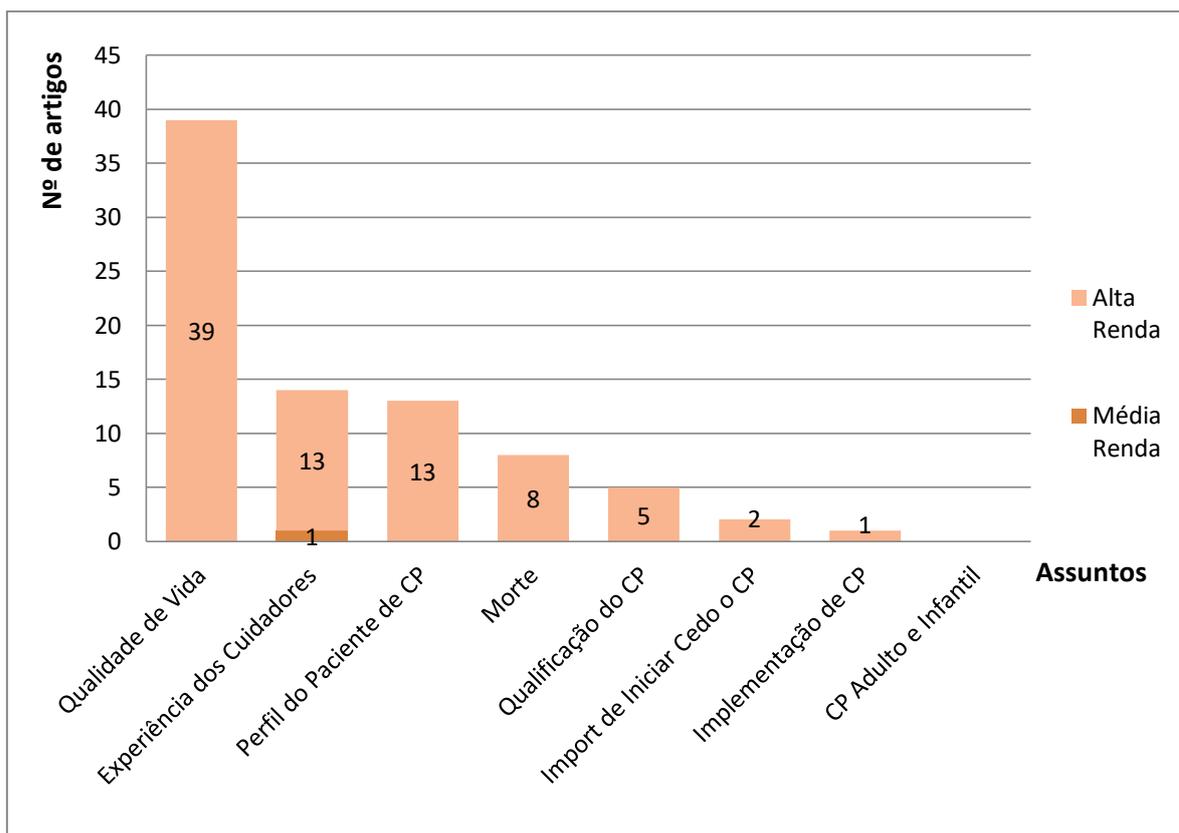
Fonte: Autor

Nesse quadro, podemos observar que dos 89 artigos incluídos, 78 (87,6%) destes foram realizados em países de alta renda segundo classificação pelo Banco Mundial. Esses mesmos países apareceriam como países de IDH muito alto. Vale ressaltar que a maior quantidade de artigos (40) é dos Estados Unidos, seguido de 11 artigos do Canadá. Os outros onze países foram classificados como sendo de média renda pelo Banco Mundial, sendo significativas dentro deste grupo, seis publicações do Brasil. De acordo com esta mesma classificação, nenhum país de baixa renda teve artigo publicado incluído nesse estudo. Através da classificação pelo IDH, podemos notar que a única

diferença foi a separação do Brasil, Líbano e Malásia, que foram classificados como IDH alto, da Índia e Nigéria, com IDH médio e baixo, respectivamente.

Como não houve muita diferença nas duas classificações, sendo possível identificar dois grupos principais, optamos por continuar as análises utilizando apenas a classificação pelo Banco Mundial.

Um dos grandes temas abordados foi o “cuidado de fim de vida” (39 artigos). Este tema foi estratificado em alguns assuntos. Destes, os mais citados foram: Qualidade de Vida, seguida de Experiência dos Cuidadores e Perfil dos Pacientes. Ressalta-se nesta análise que o tema “Cuidado de Fim de Vida” foi abordado por somente um artigo de país de média renda, a Índia<sup>96</sup>, que também dissertou sobre a experiência dos pais (assunto incluso no grupo Experiência dos Cuidadores). Esses resultados estão indicados na Figura 3, acompanhados da classificação dos países. Dentro do grupo Qualidade de Vida, as questões mais abordadas foram: manejo de sintomas e tratamento no CP. E no grupo Perfil dos Pacientes não houve artigo que discutisse sobre o impacto econômico do/no “Cuidado de Fim de Vida”.

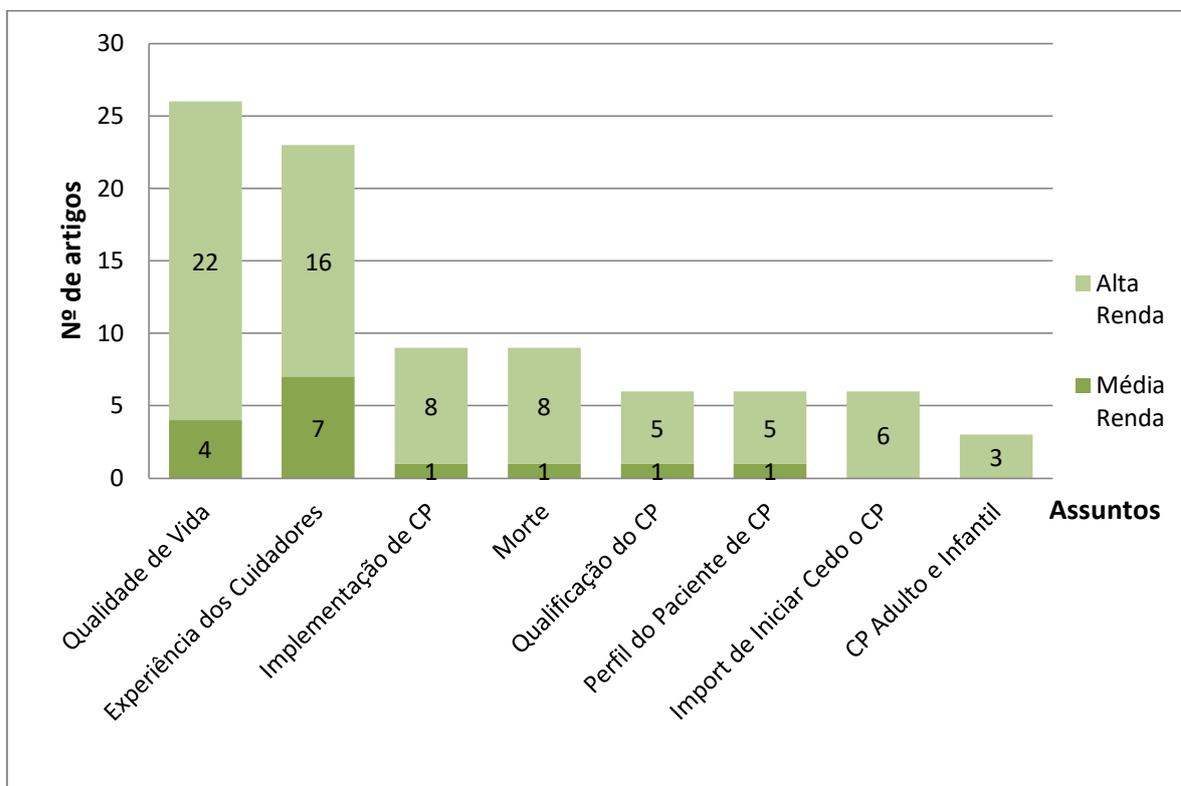


Fonte: Autor

**Figura 3: Assuntos Abordados no “Cuidado de Fim de Vida”, Classificação dos Países pelo Banco Mundial 2019.**

Para o restante dos artigos (50 artigos), cujo tema abordado foi o Cuidado Paliativo, o mesmo modelo de figura foi construído (Figura 4). Nota-se que assim como no Cuidado de Fim de Vida, o grupo Qualidade de Vida foi o assunto mais abordado pelos artigos que discutiram sobre o Cuidado Paliativo, o que reflete o principal objetivo do Cuidado Paliativo, independente do momento em que ele é praticado. É possível observar também que os artigos de países de média renda discutiram majoritariamente sobre o Cuidado Paliativo e a Experiência dos Cuidadores, seguido pela Qualidade de Vida, e que nenhum desses artigos discutiu sobre a Importância de Iniciar Cedo o CP ou comparou o CP em adultos e crianças. Adicionalmente, vale ressaltar que alguns assuntos não foram abordados por artigos de países de média renda:

educação continuada, treinamento e comunicação em CP; qualificação da EMP; ensaios clínicos em CP pediátrico e impacto econômico do/no CP.



Fonte: Autor

**Figura 4: Assuntos Abordados no “Cuidado Paliativo”, Classificação dos Países pelo Banco Mundial, 2019**

Considerando-se que alguns destes assuntos correspondem a etapas que buscam avaliar e preservar a qualidade do serviço de CP e, portanto, representam etapas que ocorrem em um CP implementado e estruturado, pode-se sugerir que os países de média renda estão em fases iniciais do CP. Isto pode ser corroborado pela observação da figura 4, devido a carência de discussão sobre “Cuidado de Fim de Vida” (uma das etapas finais do CP dentro da proposta temporal sugerida e ilustrada na Figura 2).

Por fim, para a verificação de uma limitação do estudo com possibilidade de viés de publicação, foram analisados os 82 resumos encontrados, cujos artigos não foram publicados. Esses resumos referiam-se a resumos publicados em anais de congresso, predominantemente. Desses, 65% eram de estudos em países de alta renda pela classificação do Banco Mundial, 28,5% de média renda e 6,5%, em países de baixa renda. Nesta última categoria, vale ressaltar que foram três resumos da Uganda, um do Malawi e um da Tanzânia.

## **Discussão**

### **Assuntos Abordados e a Evolução do CP entre os Países**

A ausência de artigos e a discreta quantidade de resumos publicados neste tema por países de baixa renda podem ser um reflexo da dificuldade enfrentada por estes países em publicar artigos e/ou desenvolver trabalhos de pesquisa, prejudicando o acesso a informações. Os países de alta renda, por outro lado, parecem ter domínio sobre o tema e facilidade em desenvolver e publicar suas pesquisas, sendo os Estados Unidos (EUA) e o Canadá os países que mais desenvolveram estudos sobre o cuidado paliativo em crianças com câncer.

Ao fazermos uma análise dentro de cada assunto, observamos que dentro do assunto Impacto Econômico, os artigos que discutiram sobre a temática foram dos EUA<sup>28, 42</sup>. Para o assunto Ensaio Clínico em CP Pediátrico, 80% dos artigos eram norte-americanos, e naqueles que abordaram sobre a Importância de Iniciar Cedo o CP e sobre Educação Continuada, Treinamento e Comunicação em CP, esse mesmo país foi

responsável por 75% e 65% dos artigos, respectivamente. Já os estudos canadenses não foram direcionados a algum assunto específico e sua contribuição entre os temas foi bem distribuída. Entretanto, nenhum artigo do país discutiu a Implementação do CP, ou Educação Continuada, Treinamento e Comunicação em CP ou Qualificação da EMP, CP Domiciliar e Ensaios Clínicos. Isto pode ser um reflexo do momento que ambos os países vivem dentro do CP na Oncologia Pediátrica, com serviços bem estruturados e ativos, inclusive nos Cuidados de Fim de Vida.

Considerando-se que o Cuidado de Fim de Vida é uma das últimas etapas na evolução do CP (Figura 2), seguida do acompanhamento do luto pelos familiares, é razoável concluir que discutir essa temática denota um estágio avançado do serviço de CP, principalmente quando ela é percebida e tratada como uma fase desse serviço e não como um sinônimo. Neste sentido, de acordo com a Figura 4, é notável a evolução dos países de alta renda frente os de média renda no Cuidado de Fim de Vida, bem como no CP.

Como o Cuidado de Fim de Vida e a Qualidade de Vida foram muito abordados e recorrentes nos artigos deste trabalho, discutiremos os dois como tentativa de resumir as práticas e desafios entre os países. Também discorreremos brevemente sobre o cenário atual do CP, sob uma perspectiva brasileira.

### **Qualidade de Vida**

Todos os artigos que discutiram sobre Controle da Dor, Manejo de Sintomas, Qualidade de Vida, Tratamento no CP, CP Domiciliar e Ensaios Clínicos em CP Pediátrico foram analisados em conjunto como um grande grupo denominado Qualidade de Vida. Este grande grupo está representado nas Figuras 3 e 4.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Qualidade de Vida envolve o bem-estar espiritual, físico, mental, psicológico e emocional, além de relacionamentos sociais, como família e amigos e, também, saúde, educação, habitação, saneamento básico e outras circunstâncias da vida<sup>106</sup>. Tendo em vista que o pilar do Cuidado Paliativo é a qualidade de vida do paciente, supomos que ele deve ser capaz de percorrer todas estas esferas do bem-estar, e para isso, deve contar com uma equipe multiprofissional integrada e próxima ao paciente e seus familiares<sup>25</sup>.

A definição de qualidade de vida, contudo, pode ser subjetiva e de difícil avaliação na população pediátrica e mais ainda naquela com câncer. Se considerarmos de maneira geral que os principais sintomas de uma criança ou adolescente com câncer são: dor, fadiga e náusea (o que pode variar de acordo com o tipo de câncer e faixa etária), é possível imaginar a dificuldade de avaliação de sintomas em pacientes que ainda não conseguem se expressar, cabendo aos pais e à EMP desenvolver a habilidade de perceber os sinais emitidos pela criança<sup>24, 63</sup>. Existem formulários de avaliação de qualidade de vida amplamente empregados, como o PedsQL 4.0<sup>63</sup>, mas sua utilidade e validade na população pediátrica com câncer é questionável. Por isso, alguns estudos foram desenvolvidos na intenção de descrever essa avaliação na prática médica e criar um formulário mais adequado e específico a esta população de pacientes<sup>63</sup>. Um destes estudos percebeu a necessidade de avaliar domínios como: conforto físico, alívio do sofrimento psicológico, diversão e sensação de estar vivendo a vida (através de atividades cotidianas como se vestir e conseguir comer, por exemplo), senso de controle (adolescente amputados, por exemplo, perdem a autonomia), sentir-se valorizado e apreciado, sentimento de prosseguimento na vida (as crianças ainda precisam sonhar com projetos que a estimulam) e valorização das relações sociais (como estar cercado

das pessoas que amam). Neste estudo, o conforto físico foi definido como o alívio da dor e de sintomas, bem como a satisfação de necessidades físicas<sup>57</sup>.

Nesse contexto, vale ressaltar que, contrariamente à idéia de que não há tratamento curativo ou agressivo no cuidado paliativo, alguns estudos mostraram as indicações e justificativas do uso de quimioterapia e radioterapia nestes pacientes. A radioterapia foi aplicada na maioria dos casos para o controle da dor e manejo de sintomas relacionados à evolução de tumores cerebrais como a compressão medular, sintomas intracraniais e comprometimento respiratório<sup>11, 54</sup>. Muitos pacientes podem ser admitidos no cuidado paliativo enquanto tratados com quimioterapia<sup>36</sup>.

Na pediatria é comum o uso “*offlabel*” de medicamentos, que ocorre quando o medicamento é prescrito para uma indicação ou faixa etária não constante na bula do mesmo. A maioria dos medicamentos aprovados não foram testados na população pediátrica durante os estudos clínicos e, por esse motivo, seu uso seguro e sua eficácia não são comprovados nesta população. A realização de estudos com medicamentos “*offlabel*” na pediatria é importante para embasar a inclusão desta faixa etária pelas agências reguladoras e pelos prescritores<sup>107</sup>. Um dos artigos encontrados no presente estudo, por exemplo, avalia a eficácia e segurança do uso “*offlabel*” de metilnaltrexona em crianças, adolescentes e jovens adultos com câncer incurável em progressão de doença e constipação refratária (não responsiva a outros laxativos administrados). A importância deste artigo deve-se ao fato de que a constipação é um dos sintomas mais frequentes em crianças sob cuidado paliativo e pode ocorrer como efeito secundário ao uso de opioides no manejo da dor<sup>20</sup>.

Mesmo em países de alta renda, o Cuidado Paliativo continua sendo confundido com Cuidado de Fim de Vida, gerando temor nos pacientes e familiares que são

admitidos ou apresentados à equipe de CP. Muitos médicos oncologistas e intensivistas declaram encaminhar o paciente ao CP somente quando a cura não é mais o objetivo do tratamento. Uma das causas é o receio de que introduzir cedo o CP poderia gerar mais preocupação e ansiedade na família. Os profissionais sugerem, inclusive, que o nome Cuidado Paliativo causaria menos impacto se renomeado para Equipe de Cuidados de Suporte<sup>25</sup>.

### **Cuidados de Fim de Vida**

O Cuidado de Fim de Vida é, em oposição ao CP, a etapa que depende do prognóstico do paciente. Também objetiva a qualidade de vida, mas evita o emprego de medidas intensivas e/ou agressivas ou que prolongam a vida do paciente que se encontra sem possibilidade de cura. No último mês de vida do paciente os sintomas mais frequentes são: fadiga, dor, perda de apetite e dispnéia<sup>13</sup>.

Quando a criança é acompanhada pela equipe de CP é possível abordar temas delicados como o Cuidado de Fim de Vida e a morte, enquanto que aquelas que não são acompanhadas pela equipe possuem maior risco de não receber comunicação sobre esse tema<sup>84</sup>. No estudo de Jacobs, por exemplo, revelou-se que 75% dos adolescentes entrevistados acreditavam que o Cuidado de Fim de Vida não deve ser discutido somente na fase de morte, e desses, 19% acreditavam que deve ser antes do agravamento da doença<sup>41</sup>. Apesar da quantidade expressiva de adolescentes que se mostraram preparados a discutir sobre o tema, tanto para as crianças quanto para os adolescentes, ainda não é bem definido o momento em que esta conversa deve ocorrer e a faixa etária em que eles estão aptos a entender sobre a doença e a decidir sobre o seu tratamento. A participação das crianças nas decisões médicas é discutida em muitos países, mas é possível perceber padrões de comportamento de acordo com a cultura.

Nos EUA, por exemplo, parece haver o desejo da criança em participar, opinar e decidir sobre os assuntos médicos, todavia, no Japão e no Brasil há a tentativa de preservar a criança, mantendo-a distante das discussões e decisões médicas<sup>33, 79</sup>. Ao contrário da Holanda, onde, segundo as leis, pacientes acima de 12 anos devem participar do processo de decisão<sup>82</sup>, juridicamente, a participação da criança não é mandatória na maioria dos países analisados no estudo.

Esse processo de comunicação com o paciente e cuidadores é essencial no Cuidado de Fim de Vida, pois é o momento de esclarecer sobre o prognóstico, sobre as condutas médicas evitáveis, qualidade de vida e morte do paciente. As condutas médicas evitáveis seriam aquelas que são invasivas, mas mantêm a vida do paciente, como o uso de ventilação mecânica, de nutrição e hidratação artificial, de sedação paliativa e o uso de tratamentos agressivos como quimioterapia e radioterapia<sup>89</sup>. Essas condutas médicas, ainda que evitáveis, podem ser adotadas se forem a escolha do paciente ou de seus familiares. Os pais de crianças em CP com câncer hematológico, por exemplo, estão mais propensos a optarem por continuar o tratamento com fins curativos, como a quimioterapia, devido à alta taxa de cura deste câncer. No entanto, é possível que a criança faleça devido a complicações do tratamento. Por isso é importante elucidar os pais quanto à melhora da qualidade de vida nos pacientes em Cuidados de Fim de Vida, pois o tratamento de suporte mostra-se tão essencial quanto o tratamento curativo<sup>11</sup>.

O Cuidado de Fim de Vida pode ser avaliado através da frequência de admissão na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), intubação ou ventilação mecânica, traqueostomia, gastrostomia, hemodiálise, ressuscitação cardiopulmonar (RCP) nos últimos 30 dias de vida, quimioterapia intravenosa nos últimos 14 dias de vida e morte

hospitalar. No planejamento do Cuidado de Fim de Vida é comum que se oriente o paciente ou os pais quanto a não fazer ressuscitação cardiopulmonar e muitos estudos incluem a aplicação de um termo de consentimento dos pais como forma de avaliar este cuidado<sup>21</sup>.

Nos últimos momentos de vida do paciente pode ser necessária a sedação paliativa, empregada na prática quando há forte dor e dispneia. Algumas enfermeiras entrevistadas no estudo de Tringali relataram desconforto em sedar o paciente, visto que a percepção da necessidade de sedação pode ser influenciada por questões e crenças pessoais e por este motivo, consideram que a decisão deve ser tomada pelo médico em acordo com os familiares<sup>77</sup>. A sedação paliativa é provocada pelo uso de opioides, benzodiazepínicos ou propofol e pode ser realizada ambulatorialmente<sup>81</sup>. Tendo em vista que o local de morte de escolha da maioria dos pacientes infantojuvenis é a própria casa<sup>12</sup>, e que em alguns países há serviços “*home care*” de CP e “*hospices*” disponíveis, a sedação paliativa ambulatorial é de grande utilidade à qualidade de vida destes pacientes.

Nos estudos que avaliaram o suporte ao luto, também foi avaliado o impacto da participação da criança nas decisões do Cuidado de Fim de Vida sobre os pais e as barreiras encontradas por eles em falar sobre morte e prognóstico com os filhos. Alguns estudos inclusive abordam como os pais que conseguiram conversar com os filhos conduziram a conversa e se houve arrependimento na decisão de participar ou não a criança nesta discussão<sup>44</sup>.

## **Conclusão**

O Cuidado Paliativo tem sido discutido e é inegável que muitos avanços foram obtidos nesse período, contudo, mesmo em países desenvolvidos ele ainda é confundido com o Cuidado de Fim de Vida, o que ocasiona um retardo da admissão de pacientes no Cuidado Paliativo. Ainda assim, é perceptível o impacto positivo do Cuidado Paliativo na Qualidade de Vida de Crianças com Câncer e seus familiares.

A inclusão das crianças no planejamento e decisão nos Cuidados de Fim de Vida ainda é muito discutida e a idade ideal para permitir a participação é indefinida. O papel dos pais e a sensibilidade da equipe em perceber a vontade da criança ainda é o fator determinante. Portanto, a decisão final que norteia as condutas médicas ainda será do paciente ou da família. A proximidade com a família e a comunicação constante com ela é imprescindível nestas etapas do cuidado.

Isto posto, e considerando a maciça contribuição dos países desenvolvidos nestes temas, é possível sugerir que a carência de recursos afeta fortemente o desenvolvimento dos Cuidados Paliativos nos países de média renda e a contribuição dos mesmos com pesquisas e publicações sobre o tema. Isso foi reforçado com o aparecimento de países com menor renda em publicações de resumos.

### **Referências Bibliográficas**

1. Special Section: Cancer in Children & Adolescents. Cancer Facts & Figures 2014; 25-42. Disponível em: <https://www.acco.org/wp-content/uploads/2014/11/ACS-Special-Report-2014.pdf>
2. What Should the Age Range Be for AYA Oncology? Journal Of Adolescent And Young Adult Oncology. 2011;1(1):3-10.
3. Instituto Nacional do Câncer. Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente. Instituto Ronald McDonald: Ministério da Saúde; 2011. p. 127.
4. Ferlay J, *et al.* Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. 2018. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>.
5. Quilty R. Mind the Gap: Improving Pediatric Cancer Care in Developing Countries. University of Ottawa Journal of Medicine. 2016;6(2):40-2.

6. Karim-Kos HE, Hackl M, Mann G, Urban C, Woehrer A, Slavic I, et al. Trends in incidence, survival and mortality of childhood and adolescent cancer in Austria, 1994-2011. *Cancer Epidemiol.* 2016;42:72-81.
7. Michalowski MB. Diagnostico precoce em oncologia pediatrica: uma urgencia médica - Pesquisa Google. *Boletim Cientifico de Pediatria.* 2012;1(1).
8. Palliative Care for Children. *Pediatrics.* 2000;106(2):351-7.
9. World Health Organization (WHO). WHO definition of palliative care for children. 1998.
10. Araujo J, Dourado M, Ferreira PL. Instrumentos de Medição de Qualidade de Vida em Idade Pediátrica em Cuidados Paliativos. *Acta Med Port.* 2015;28(4):501-12.
11. Schindera C, Tomlinson D, Bartels U, Gillmeister B, Alli A, Sung L. Predictors of symptoms and site of death in pediatric palliative patients with cancer at end of life. *Am J Hosp Palliat Care.* 2014;31(5):548-52.
12. Schmidt P, Otto M, Hechler T, Metzger S, Wolfe J, Zernikow B. Did increased availability of pediatric palliative care lead to improved palliative care outcomes in children with cancer? *J Palliat Med.* 2013;16(9):1034-9.
13. Friedrichsdorf SJ, Postier A, Dreyfus J, Osenga K, Sencer S, Wolfe J. Improved quality of life at end of life related to home-based palliative care in children with cancer. *J Palliat Med.* 2015;18(2):143-50.
14. Hight G, Crawford D, Murray SA, Boyd K. Development and evaluation of the Supportive and Palliative Care Indicators Tool (SPICT): a mixed-methods study. *BMJ Support Palliat Care.* 2014;4(3):285-90.
15. Davies B, Sehring SA, Partridge JC, Cooper BA, Hughes A, Philp JC, et al. Barriers to palliative care for children: perceptions of pediatric health care providers. *Pediatrics.* 2008;121(2):282-8.
16. Rome RB, Luminais HH, Bourgeois DA, Blais CM. The Role of Palliative Care at the End of Life. *Ochsner J.* 2011;11(4):348-52.
17. Levine D, Lam CG, Cunningham MJ, Remke S, Chrastek J, Klick J, et al. Best practices for pediatric palliative cancer care: a primer for clinical providers. *J Support Oncol.* 2013;11(3):114-25.
18. Countries and Economies. World Bank. 2019. Available from: [data.worldbank.org/country](http://data.worldbank.org/country)
19. Ranking IDH Global. 2014. Available from: [www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idh-global.html](http://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idh-global.html).
20. Flerlage JE, Baker JN. Methylaltraxone for Opioid-Induced Constipation in Children and Adolescents and Young Adults with Progressive Incurable Cancer at the End of Life. *J Palliat Med.* 2015;18(7):631-3.
21. Johnston EE, Alvarez E, Saynina O, Sanders L, Bhatia S, Chamberlain LJ. End-of-Life Intensity for Adolescents and Young Adults With Cancer: A Californian Population-Based Study That Shows Disparities. *J Oncol Pract.* 2017;13(9):e770-e81
22. Johnston EE, Alvarez E, Saynina O, Sanders L, Bhatia S, Chamberlain LJ. Disparities in the Intensity of End-of-Life Care for Children With Cancer. *Pediatrics.* 2017;140(4).
23. Pearson HN. "You've only got one chance to get it right": children's cancer nurses' experiences of providing palliative care in the acute hospital setting. *Issues Compr Pediatr Nurs.* 2013;36(3):188-211.

24. Abu-Saad Huijer H, Sagherian K, Tamim H, Naifeh Khoury M, Abboud MR. Quality of palliative care in children with cancer in Lebanon. *J Med Liban*. 2013;61(4):228-36.
25. Dalberg T, Jacob-Files E, Carney PA, Meyrowitz J, Fromme EK, Thomas G. Pediatric oncology providers' perceptions of barriers and facilitators to early integration of pediatric palliative care. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(11):1875-81.
26. Nascimento DM, Rodrigues TG, Soares MR, Rosa ML, Viegas SM, Salgado Pde O. Experience in palliative care for children with leukemia: the professionals' viewpoint. *Cien Saude Colet*. 2013;18(9):2721-8.
27. Atwood MA, Hoffmann RG, Yan K, Lee KJ. Attitudes about palliative care: a comparison of pediatric critical care and oncology providers. *Am J Hosp Palliat Care*. 2014;31(6):665-71.
28. Bona K, Dussel V, Orellana L, Kang T, Geyer R, Feudtner C, et al. Economic impact of advanced pediatric cancer on families. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(3):594-603.
29. da Rosa dos Reis TL, Cardoso de Paula C, Potrich T, Padoin SMM, Bin A, Flores Mutti C, et al. Relationships established by nursing professionals when caring for children with advanced cancer. *Aquichan*. 2014;14(4):496-508.
30. Groh G, Feddersen B, Fuhrer M, Borasio GD. Specialized home palliative care for adults and children: differences and similarities. *J Palliat Med*. 2014;17(7):803-10.
31. O'Connor K, Barrera M. Changes in parental self-identity following the death of a child to cancer. *Death Stud*. 2014;38(6-10):404-11.
32. Rabow MW, O'Riordan DL, Pantilat SZ. A statewide survey of adult and pediatric outpatient palliative care services. *J Palliat Med*. 2014;17(12):1311-6.
33. Sanches MV, Nascimento LC, de Lima RA. Children and adolescents with cancer under palliative care: experience of family members. *Rev Bras Enferm*. 2014;67(1):28-35.
34. Soares VA, da Silva LF, Cursino EG, Goes FG. The use of playing by the nursing staff on palliative care for children with cancer. *Rev Gaucha Enferm*. 2014;35(3):111-6.
35. Ullrich C, Chen K, Wolfe J, Dussel V, Orellana L, Geyer R, et al. Self-reported fatigue in children with advanced cancer: Results of the pediquest study. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2014;47(2):391.
36. Wentlandt K, Krzyzanowska MK, Swami N, Rodin G, Le LW, Sung LL, et al. Referral practices of pediatric oncologists to specialized palliative care. *Supportive Care in Cancer*. 2014;22(9):2315-22.
37. Cawkwell PB, Gardner SL, Weitzman M. Persistent racial and ethnic differences in location of death for children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(8):1403-8.
38. Dussel V, Orellana L, Soto N, Chen K, Ullrich C, Kang TI, et al. Feasibility of Conducting a Palliative Care Randomized Controlled Trial in Children With Advanced Cancer: Assessment of the PediQUEST Study. *J Pain Symptom Manage*. 2015;49(6):1059-69.
39. Hendricks-Ferguson VL, Kane JR, Pradhan KR, Shih CS, Gauvain KM, Baker JN, et al. Evaluation of Physician and Nurse Dyad Training Procedures to Deliver a Palliative and End-of-Life Communication Intervention to Parents of Children with a Brain Tumor. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2015;32(5):337-47.
40. Ito Y, Okuyama T, Kamei M, Nakaguchi T, Sugano K, Kubota Y, et al. Good death for children with cancer: a qualitative study. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(4):349-55.

41. Jacobs S, Perez J, Cheng YI, Sill A, Wang J, Lyon ME. Adolescent end of life preferences and congruence with their parents' preferences: results of a survey of adolescents with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(4):710-4.
42. Madden JR, Vaughn EAA, Northouse B, Tong SH, Dorneman LA, Foreman NK, et al. Benefits of Using an Early Palliative Care Intervention in Pediatric Oncology Quality of Life and Cost Savings Related to Home Delivery of Cisplatin. *Journal of Hospice & Palliative Nursing*. 2015;17(4):319-24.
43. Silva AF, Issi HB, Motta Mda G, Botene DZ. Palliative care in paediatric oncology: perceptions, expertise and practices from the perspective of the multidisciplinary team. *Rev Gaucha Enferm*. 2015;36(2):56-62.
44. van der Geest IM, van den Heuvel-Eibrink MM, van Vliet LM, Pluijm SM, Streng IC, Michiels EM, et al. Talking about Death with Children with Incurable Cancer: Perspectives from Parents. *J Pediatr*. 2015;167(6):1320-6.
45. Weaver MS, Yao AJJ, Renner LA, Harif M, Lam CG. The prioritisation of paediatrics and palliative care in cancer control plans in Africa. *British Journal of Cancer*. 2015;112(12):1845-56.
46. Balkin EM, Thompson D, Colson KE, Lam CG, Matthay KK. Physician Perspectives on Palliative Care for Children With Neuroblastoma: An International Context. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(5):872-9.
47. Chong LA, Khalid F. Paediatric palliative care at home: a single centre's experience. *Singapore Med J*. 2016;57(2):77-80.
48. Eke GK, Akani NA. Outcome of childhood malignancies at the University of Port Harcourt Teaching Hospital: a call for implementation of palliative care. *Afr Health Sci*. 2016;16(1):75-82.
49. Fernandez Urtubia B, Trevigno Bravo A, Rodriguez Zamora N, Palma Torres C, Cid Barria L. Use of opioids in palliative care of children with advanced cancer. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(2):96-101.
50. Kaal SE, Kuijken NM, Verhagen CA, Jansen R, Servaes P, van der Graaf WT. Experiences of Parents and General Practitioners with End-of-Life Care in Adolescents and Young Adults with Cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2016;5(1):64-8.
51. Levine DR, Baker JN. Integrating palliative care in pediatric oncology: An evolving paradigm for comprehensive cancer care. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34.
52. Mahmood LA, Casey D, Dolan JG, Dozier AM, Korones DN. Feasibility of Early Palliative Care Consultation for Children With High-Risk Malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(8):1419-22.
53. Olagunju AT, Sarimiye FO, Olagunju TO, Habeebu MYM, Aina OF. Child's symptom burden and depressive symptoms among caregivers of children with cancers: An argument for early integration of pediatric palliative care. *Annals of Palliative Medicine*. 2016;5(3):157-65.
54. Rao A, Ermoian R, Alcorn S, Figueiredo ML, Chen M, Dieckmann K, et al. Practice patterns of palliative radiation therapy in paediatric oncology patients amongst an international paediatric research consortium. *Pediatric Blood and Cancer*. 2016;63-4.
55. Van Zanten S, Van Meerwijk C, Jansen MHA, Twisk JWR, Anderson AK, Coombes L, et al. Palliative and end-of-life care for children with diffuse intrinsic pontine glioma: results from a London cohort study and international survey. *Neuro-Oncology*. 2016;18(4):582-8.

56. Widger K, Friedrichsdorf S, Wolfe J, Liben S, Pole JD, Bouffet E, et al. Protocol: Evaluating the impact of a nationwide train-the-trainer educational initiative to enhance the quality of palliative care for children with cancer. *Bmc Palliative Care*. 2016;15.
57. Avoine-Blondin J, Parent V, Lahaye M, Humbert N, Duval M, Sultan S. Identifying domains of quality of life in children with cancer undergoing palliative care: A qualitative study with professionals. *Palliat Support Care*. 2017;15(5):565-74.
58. Levine DR, Mandrell BN, Sykes A, Pritchard M, Gibson D, Symons HJ, et al. Patients' and Parents' Needs, Attitudes, and Perceptions About Early Palliative Care Integration in Pediatric Oncology. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1214-20.
59. Magalhães Guimarães T, Faria da Silva L, Espírito Santo FH, Montenegro Medeiros de Moraes JR, de Araújo Pacheco ST. Palliative care in paediatric oncology in nursing education. *Revista Gaucha de Enfermagem*. 2017;38(1):1-9.
60. Van Der Geest I, Bindels P, Pluijm SMF, Michiels E, Van Der Heide A, Pieters R, et al. Home-based paediatric palliative care for children with incurable cancer: Perspectives and impact on general practitioners. *Pediatric Blood and Cancer*. 2015;62:394-5.
61. Varma S, Friedman DL, Stavas MJ. The role of radiation therapy in palliative care of children with advanced cancer: Clinical outcomes and patterns of care. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(5).
62. Widger K, Vadeboncoeur C, Zelcer S, Liu Y, Kassam A, Sutradhar R, et al. The Validity of Using Health Administrative Data To Identify the Involvement of Specialized Pediatric Palliative Care Teams in Children with Cancer in Ontario, Canada. *J Palliat Med*. 2017;20(11):1210-6.
63. Avoine-Blondin J, Parent V, Fasse L, Lopez C, Humbert N, Duval M, et al. How do professionals assess the quality of life of children with advanced cancer receiving palliative care, and what are their recommendations for improvement? *BMC Palliative Care*. 2018;17(1).
64. Dalberg T, McNinch NL, Friebert S. Perceptions of barriers and facilitators to early integration of pediatric palliative care: A national survey of pediatric oncology providers. *Pediatric Blood and Cancer*. 2018;65(6).
65. Kaye EC, Gushue CA, DeMarsh S, Jerkins J, Sykes A, Lu ZH, et al. Illness and end-of-life experiences of children with cancer who receive palliative care. *Pediatric Blood & Cancer*. 2018;65(4).
66. Nyirő J, Zörgő S, Enikő F, Hegedűs K, Hauser P. The timing and circumstances of the implementation of pediatric palliative care in Hungarian pediatric oncology. *European Journal of Pediatrics*. 2018:1-7.
67. Rost M, Acheson E, Kühne T, Ansari M, Pacurari N, Brazzola P, et al. Palliative care in Swiss pediatric oncology settings: a retrospective analysis of medical records. *Supportive Care in Cancer*. 2018;26(8):2707-15.
68. Spruit JL, Bell CJ, Toly VB, Prince-Paul M. Knowledge, Beliefs, and Behaviors Related to Palliative Care Delivery Among Pediatric Oncology Health Care Providers. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2018;35(4):247-56.
69. Szymczak JE, Schall T, Hill DL, Walter JK, Parikh S, DiDomenico C, et al. Pediatric Oncology Providers' Perceptions of a Palliative Care Service: The Influence of Emotional Esteem and Emotional Labor. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2018;55(5):1260-8.

70. Weaver MS, Rosenberg AR, Tager J, Wichman CS, Wiener L. A Summary of Pediatric Palliative Care Team Structure and Services as Reported by Centers Caring for Children with Cancer. *Journal of Palliative Medicine*. 2018;21(4):452-62.
71. Morley TE, Cataudella D, Fernandez CV, Sung L, Johnston DL, Nesin A, et al. Development of the Pediatric Advanced Care Quality of Life Scale (PAC-QoL): evaluating comprehension of items and response options. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(10):1835-9.
72. Park JD, Kang HJ, Kim YA, Jo M, Lee ES, Shin HY, et al. Trends in the aggressiveness of end-of-life care for Korean pediatric cancer patients who died in 2007-2010. *PLoS One*. 2014;9(6).
73. Niswander LM, Cromwell P, Chirico J, Gupton A, Korones DN. End-of-life care for children enrolled in a community-based pediatric palliative care program. *J Palliat Med*. 2014;17(5):589-91.
74. Lyon ME, Jacobs S, Briggs L, Cheng YI, Wang J. A longitudinal, randomized, controlled trial of advance care planning for teens with cancer: anxiety, depression, quality of life, advance directives, spirituality. *J Adolesc Health*. 2014;54(6):710-7.
75. Korzeniewska-Eksterowicz A, Przyslo L, Fendler W, Stolarska M, Mlynarski W. Palliative sedation at home for terminally ill children with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(5):968-74.
76. Kassam A, Skiadaresis J, Alexander S, Wolfe J. Parent and clinician preferences for location of end-of-life care: home, hospital or freestanding hospice? *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(5):859-64.
77. Tringali D, Lauro-Grotto R, Papini M. The perspective of the nursing staff on terminal sedation in pediatric onco-hematology: a phenomenologic-hermeneutic study. *Palliat Support Care*. 2013;11(6):465-72.
78. Montoya-Juarez R, Garcia-Caro MP, Schmidt-Rio-Valle J, Campos-Calderon C, Sorroche-Navarro C, Sanchez-Garcia R, et al. Suffering indicators in terminally ill children from the parental perspective. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17(6):720-5.
79. Yoshida S, Shimizu K, Kobayashi M, Inoguchi H, Oshima Y, Dotani C, et al. Barriers of healthcare providers against end-of-life discussions with pediatric cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(8):729-35.
80. Anghelescu DL, Snaman JM, Trujillo L, Sykes AD, Yuan Y, Baker JN. Patient-controlled analgesia at the end of life at a pediatric oncology institution. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(7):1237-44.
81. Anghelescu DL, Zhang K, Faughnan LG, Pei D. The Safety and Effectiveness of Patient-controlled Analgesia in Outpatient Children and Young Adults With Cancer: A Retrospective Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(5):378-82.
82. Jagt-van Kampen CT, Van de Wetering MD, Schouten-van Meeteren AYN. The timing, duration, and management of symptoms of children with an incurable brain tumor: A retrospective study of the palliative phase. *Neuro-Oncology Practice*. 2015;2(2):70-7.
83. Kars MC, Grypdonck MHF, de Bock LC, van Delden JJM. The parents' ability to attend to the "voice of their child" with incurable cancer during the palliative phase. *Health Psychology*. 2015;34(4):446-52.
84. Kassam A, Skiadaresis J, Alexander S, Wolfe J. Differences in end-of-life communication for children with advanced cancer who were referred to a palliative care team. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(8):1409-13.

85. Kuhlen M, Balzer S, Friedland C, Borkhardt A, Janssen G. Critical Situations in Children, Adolescents and Young Adults with Terminal Cancer within the Home Setting. *Klin Padiatr.* 2015;227(3):137-43.
86. Levine DR, Johnson LM, Mandrell BN, Yang J, West NK, Hinds PS, et al. Does phase 1 trial enrollment preclude quality end-of-life care? Phase 1 trial enrollment and end-of-life care characteristics in children with cancer. *Cancer.* 2015;121(9):1508-12.
87. Mack JW, Chen K, Boscoe FP, Gesten FC, Roohan PJ, Schymura MJ, et al. High Intensity of End-of-Life Care Among Adolescent and Young Adult Cancer Patients in the New York State Medicaid Program. *Med Care.* 2015;53(12):1018-26.
88. Mack JW, Chen LH, Cannavale K, Sattayapiwat O, Cooper RM, Chao CR. End-of-Life Care Intensity Among Adolescent and Young Adult Patients With Cancer in Kaiser Permanente Southern California. *JAMA Oncol.* 2015;1(5):592-600.
89. Sanchez Varela AM, Johnson LM, Kane JR, Kasow KA, Quintana Y, Coan A, et al. Ethical decision making about end-of-life care issues by pediatric oncologists in economically diverse settings. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(4):257-63.
90. Thienprayoon R, Lee SC, Leonard D, Winick N. Hospice Care for Children With Cancer: Where Do These Children Die? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(5):373-7.
91. Van Loenhout RB, Van Der Geest IMM, Vrakking AM, Van Der Heide A, Pieters R, Van Den Heuvel-Eibrink MM. End-of-life decisions in pediatric cancer patients. *Journal of Palliative Medicine.* 2015;18(8):697-702.
92. Vern-Gross TZ, Lam CG, Graff Z, Singhal S, Levine DR, Gibson D, et al. Patterns of End-of-Life Care in Children With Advanced Solid Tumor Malignancies Enrolled on a Palliative Care Service. *J Pain Symptom Manage.* 2015;50(3):305-12.
93. Brock KE, Steineck A, Twist CJ. Trends in End-of-Life Care in Pediatric Hematology, Oncology, and Stem Cell Transplant Patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(3):516-22.
94. Gao W, Verne J, Peacock J, Stiller C, Wells C, Greenough A, et al. Place of death in children and young people with cancer and implications for end of life care: a population-based study in England, 1993-2014. *BMC Cancer.* 2016;16(1):727.
95. Kuhlen M, Hoell J, Balzer S, Borkhardt A, Janssen G. Symptoms and management of pediatric patients with incurable brain tumors in palliative home care. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20(2):261-9.
96. Latha SM, Scott JX, Kumar S, Kumar SM, Subramanian L, Rajendran A. Parent's perspectives on the end-of-life care of their child with cancer: Indian perspective. *Indian Journal of Palliative Care.* 2016;22(3):317-25.
97. Mack JW, Cannavale K, Sattayapiwat O, Cheung B, Chen LH, Cooper RM, et al. Care in the Final Month of Life among Adolescent and Young Adult Cancer Patients in Kaiser Permanente Southern California. *J Palliat Med.* 2016;19(11):1136-41.
98. Schutze T, Langler A, Zuzak TJ, Schmidt P, Zernikow B. Use of complementary and alternative medicine by pediatric oncology patients during palliative care. *Support Care Cancer.* 2016;24(7):2869-75.
99. Zimmermann K, Bergstraesser E, Engberg S, Ramelet AS, Marfurt-Russenberger K, Von der Weid N, et al. When parents face the death of their child: a nationwide cross-sectional survey of parental perspectives on their child's end-of life care. *BMC Palliat Care.* 2016;15:30.
100. Kassam A, Sutradhar R, Widger K, Rapoport A, Pole JD, Nelson K, et al. Predictors of and Trends in High-Intensity End-of-Life Care Among Children With

- Cancer: A Population-Based Study Using Health Services Data. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):236-42.
101. Nagoya Y, Miyashita M, Shiwaku H. Pediatric Cancer Patients' Important End-of-Life Issues, Including Quality of Life: A Survey of Pediatric Oncologists and Nurses in Japan. *J Palliat Med*. 2017;20(5):487-93.
  102. Ananth P, Monsereenusorn C, Ma C, Al-Sayegh H, Wolfe J, Rodriguez-Galindo C. Influence of early phase clinical trial enrollment on patterns of end-of-life care for children with advanced cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(1).
  103. Kaye EC, Jerkins J, Gushue CA, DeMarsh S, Sykes A, Lu ZH, et al. Predictors of Late Palliative Care Referral in Children With Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2018;55(6):1550-6.
  104. Yoshida S, Ogawa C, Shimizu K, Kobayashi M, Inoguchi H, Oshima Y, et al. Japanese physicians' attitudes toward end-of-life discussion with pediatric patients with cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2018:1-11.
  105. Vallero SG, Lijoi S, Bertin D, Pittana LS, Bellini S, Rossi F, et al. End-of-life care in pediatric neuro-oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(11):2004-11.
  106. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403-9.
  107. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Uso off label: erro ou necessidade? *Revista de Saúde Pública*. 2012;46(2):395-7.