



Data de Submissão: 11/06/2019

Data de Aprovação: 17/06/2019

TOP

Cuidados paliativos em erros inatos do metabolismo - o que o pediatra deve saber?

Palliative care in inborn metabolic diseases - what does the pediatrician should know?

Gustavo Marquezani Spolador¹, Silvia Maria de Macedo Barbosa²

Palavras-chave:

Erros inatos do metabolismo,
Doenças metabólicas,
Cuidados paliativos,
Pediatria.

Resumo

Os erros inatos do metabolismo correspondem a um grupo de doenças individualmente raras, mas coletivamente numerosas, que acometem os mecanismos de quebra e renovação do corpo por meio de enzimas. De acordo com o mecanismo fisiopatológico são classificados em três grupos, os quais apresentam sinais e sintomas heterogêneos que podem ser agudos ou crônicos. O reconhecimento desses achados favorece o diagnóstico precoce e, conseqüentemente, a abordagem terapêutica adequada; contudo, por se tratarem de condições crônicas de saúde ameaçadoras ou limitantes de vida, os erros inatos do metabolismo preenchem critérios para o emprego de cuidados paliativos à suspeita diagnóstica.

Keywords:

Metabolic diseases,
Palliative care,
Pediatrics,
Metabolism,
Inborn Errors.

Abstract

Inborn errors of metabolism correspond to a group of individually rare but collectively numerous diseases which affect the body's mechanisms of breakage and renewal through enzymes. According to the pathophysiological mechanism can be classified into 3 groups, which have heterogeneous signs and symptoms that may be acute or chronic. The recognition of these findings favors the early diagnosis and consequently the appropriate therapeutic approach. However, because they are chronic health conditions threatening or limiting life, the inborn errors of metabolism fulfill criteria for the use of palliative care to the diagnostic suspicion.

¹ Instituto da Criança e do Adolescente do HCFMUSP, Genética Médica - São Paulo/SP - Brasil.

² Instituto da Criança e do Adolescente do HCFMUSP, Dor e Cuidados Paliativos Pediátricos - São Paulo/SP - Brasil.

Endereço para correspondência:

Gustavo Marquezani Spolador.

Instituto da Criança e do Adolescente do HCFMUSP. Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, nº 225, Cerqueira César. São Paulo - SP, Brasil. CEP: 05403-010. E-mail: gustavospolador@hotmail.com

Os erros inatos do metabolismo (EIM) compreendem distúrbios heterogêneos individualmente raros, mas coletivamente frequentes¹. Descritos a partir de 1902 por Archibald Garrod e, posteriormente, compilados no livro “Princípios de Genética Bioquímica Humana”, os EIM afetam o conjunto de reações químicas de quebra e renovação do corpo humano, mediadas por enzimas indispensáveis para conversão de um metabólito em energia².

Os EIM devem ser considerados em paralelo com qualquer condição clínica, em situações em que os sintomas persistem ou retornam mesmo após a abordagem adequada, e em qualquer morte neonatal inexplicada - sobretudo aquelas atribuídas à sepse, podendo estar presentes em qualquer idade^{1,3}.

Os sinais e sintomas resultam da deficiência de alguma proteína catalítica ou transportadora. Dessa maneira, são observados:¹ deficiência do transporte de metabólito de um compartimento para outro;² defeito na conversão de um metabólito em seu substrato;³ aumento da conversão de um metabólito em outro, devido a seu acúmulo;⁴ defeito na interação entre apoenzima e cofator; e⁵ diminuição do *feedback* inibitório da conversão de um metabólito em outro devido deficiência de substrato, conforme apresentado na Figura 1².

Dentre os principais achados clínicos a serem considerados para suspeita de um EIM, podemos destacar coma e alteração do nível de consciência, convulsão precoce de difícil controle, sepse presumida sem marcadores infecciosos, involução do desenvolvimento, falência hepática precoce, vômitos cíclicos ou déficit pândero-estatural, alterações bioquímicas (acidose metabólica, pancitopenia, hipoglicemia, hiperamonemia, aumento do lactato), hidropsia fetal não imune, cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica, odor atípico, óbito precoce ou síndrome de morte súbita, e presença de consanguinidade entre os genitores⁴.

De acordo com o mecanismo fisiopatológico, os EIM podem ser divididos em três grupos, conforme apresentado na Tabela 1.

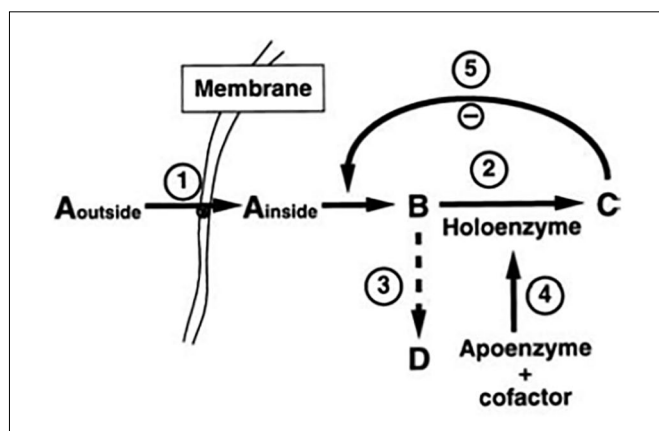


Figura 1. Fisiopatologia dos EIM (Adaptado de Clarke, 2005).

Tabela 1. Erros inatos de metabolismo de acordo com o mecanismo fisiopatológico.

Grupo	Mecanismo fisiopatológico
Grupo 1	Distúrbios que causam intoxicação, afetando o metabolismo intermediário, pelo acúmulo de moléculas proximais ao bloqueio.
Grupo 2	Defeitos no metabolismo de energia, tanto de origem citoplasmática quanto mitocondrial, afetando a produção e utilização de energia no fígado, músculos, miocárdio e cérebro.
Grupo 3	Envolvem organelas celulares como lisossomos, peroxissomos, retículo endoplasmático, Golgi e mitocôndrias, no que tange a síntese, remodelamento, reciclagem, tráfico e catabolismo de moléculas complexas.

O grupo 1 corresponde a distúrbios que causam intoxicação, afetando o metabolismo intermediário, pelo acúmulo de moléculas proximais ao bloqueio. Esse grupo não afeta o desenvolvimento embrionário, portanto, não sendo observados displasias, distúrbios e malformações. Apresentam um período livre de sintomas e de sinais de intoxicação, que compreendem vômitos, coma, falência hepática, complicações tromboembólicas em nível agudo, deficiência pândero-estatural, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e cardiomiopatia em nível crônico^{1,3}.

Nesse grupo, são englobados os defeitos do catabolismo de aminoácidos (fenilcetonúria, doença da urina do xarope de bordo), de síntese de aminoácidos (serina, prolina), acidúrias orgânicas (metilmalônica, propiônica e isovalérica), defeitos do ciclo da ureia (deficiência de ornitina transcarbamilase, citrulinemia), intolerância aos açúcares (galactosemia), defeitos do metabolismo de metais (doença de Wilson, doença de Menkes), distúrbios de neurotransmissores e porfirias^{1,3}.

O grupo 2 compreende defeitos no metabolismo de energia, tanto de origem citoplasmática quanto mitocondrial, afetando a produção e utilização de energia no fígado, músculos, miocárdio e cérebro¹.

Dentre os distúrbios de metabolismo energético mitocondrial, podemos destacar as acidemias lácticas congênitas, os distúrbios de cadeia respiratória, os defeitos de oxidação de ácidos graxos e os defeitos de corpos cetônicos. Clinicamente, apresentam-se com quadro de hipoglicemia, hipotonia generalizada, hiperlactacemia, hepatomegalia, miopatia, cardiomiopatia, podendo evoluir para morte súbita³.

Os sinais e sintomas supracitados também podem ser observados nos distúrbios de metabolismo energético citoplasmático em uma forma menos grave. Nesse caso, merecem destaque os distúrbios de glicólise, glicogênio, gliconeogênese e hiperinsulinismo, do metabolismo de creatina e da via de pentose-fosfato¹.

Os EIM do grupo 3 envolvem organelas celulares como lisossomos, peroxissomos, retículo endoplasmático, Golgi e mitocôndrias, no que tange a síntese, remodelamento, reciclagem, tráfico e catabolismo de moléculas complexas¹.

Nesse grupo, os sintomas são permanentes, progressivos, independentes de eventos intercorrentes e não relacionados à ingestão alimentar, estando presentes nas doenças de depósito lisossomal (mucopolissacaridoses, doença de Gaucher), distúrbios de peroxissomos (doença de Zellweger), defeitos do tráfico e processamento de moléculas complexas (deficiência de alfa-1 antitripsina), defeitos da síntese, remodelamento e reciclagem de lipídeos complexos e ácidos graxos^{1,3}.

Na Tabela 2, estão sintetizados os principais sinais e sintomas presentes em erros inatos do metabolismo de acordo com a classificação fisiopatológica.

No que se refere ao tratamento dos erros inatos do metabolismo, a divisão dos mesmos nesses três grupos supracitados elucidam os princípios de terapêutica empregados em cada um deles, os quais estão compilados na Tabela 3.

O cerne de tratamento dos EIM do grupo 1 é a restrição do substrato não metabolizado. Ocorre por meio de dieta e por medidas de detoxificação através de “drogas limpadoras” (penicilamina, benzoato de sódio e carnitina) e procedimentos extracorpóreos (hemodiálise)^{4,5}.

O grupo 2 dos EIM compreende doenças tratáveis como distúrbios de glicólise, gliconeogênese, metabolismo do

Tabela 2. Principais sinais e sintomas dos erros inatos do metabolismo.

Grupo	Sintomas		
Grupo 1	Esse grupo não afeta o desenvolvimento embriofetal. Não se observam displasias, distormorfismos e malformações.	Apresentam um período livre de sintomas e de sinais de intoxicação, que compreendem vômitos, coma, falência hepática e complicações tromboembólicas em nível agudo; e deficiência pâncreo-estatural, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e cardiomiopatia em nível crônico.	Englobam-se os defeitos do catabolismo de aminoácidos: (fenilcetonúria, doença da urina do xarope de bordo), de síntese de aminoácidos (serina, prolina), acidúrias orgânicas (metilmalônica, propiônica e isovalérica), defeitos do ciclo da ureia (deficiência de ornitina transcarbamilase, citrulinemia), intolerância aos açúcares (galactosemia), defeitos do metabolismo de metais (doença de Wilson, doença de Menkes), distúrbios de neurotransmissores e porfirias.
Grupo 2	Distúrbios de metabolismo energético mitocondrial: acidemias lácticas congênitas, distúrbios de cadeia respiratória, defeitos de oxidação de ácidos graxos e defeitos de corpos cetônicos.	Quadro clínico: hipoglicemia inicial, hipotonia generalizada, hiperlactacemia, hepatomegalia, miopatia, cardiomiopatia, e pode evoluir para morte súbita.	Podem ser observados nos distúrbios de metabolismo energético citoplasmático em uma forma menos grave. Nesse caso, merecem destaque os distúrbios de glicólise, glicogênio, gliconeogênese e hiperinsulinismo, do metabolismo de creatina e da via de pentose-fosfato.
Grupo 3	Os sintomas são permanentes, progressivos, independentes de eventos intercorrentes e não relacionados à ingestão alimentar.	Estão presentes nas doenças de depósito lisossomal (mucopolissacaridoses, doença de Gaucher), distúrbios de peroxissomos (doença de Zellweger), defeitos do tráfico e processamento de moléculas complexas (deficiência de alfa-1 antitripsina), defeitos da síntese, remodelamento e reciclagem de lipídeos complexos e ácidos graxos.	

Tabela 3. Principais abordagens terapêuticas dos erros inatos do metabolismo.

Grupo	Tratamento		
Grupo 1	Restrição do substrato não metabolizado. Ocorre por meio de dieta e por medidas de detoxificação através de “drogas limpadoras” (penicilamina, benzoato de sódio e carnitina) e procedimentos extracorpóreos (hemodiálise).		
Grupo 2	Doenças tratáveis como distúrbios de glicólise, gliconeogênese, metabolismo do glicogênio e hiperinsulinismos por meio de medidas dietéticas.	Parcialmente tratáveis como defeitos de coenzima Q10, defeitos de oxidação de ácidos graxos, defeitos de corpos cetônicos e distúrbios do metabolismo de creatina por meio da reposição do cofator deficiente e prevenção de jejum prolongado.	Doenças para as quais não há tratamento como os distúrbios da via de pentose-fosfato, acidemias lácticas congênitas e os distúrbios de cadeia respiratória mitocondrial.
Grupo 3	O objetivo é a restauração da atividade lisossômica por meio de terapia de reposição enzimática (Gaucher tipo I, Fabry, Pompe e mucopolissacaridoses tipos I, II, IV e VI).	Transplante de células hematopoéticas e de medula óssea (mucopolissacaridose tipo I, adrenoleucodistrofia ligada ao X, leucodistrofia metacromática e doença de Krabbe).	Terapia gênica e terapia com proteínas chaperonas, e redução da biossíntese do substrato acumulado (doença de Gaucher).

glicogênio e hiperinsulinismos por meio de medidas dietéticas; parcialmente tratáveis como defeitos de coenzima Q10, defeitos de oxidação de ácidos graxos defeitos de corpos cetônicos e distúrbios do metabolismo de creatina por meio da reposição do cofator deficiente e prevenção de jejum prolongado; e aqueles para os quais não há tratamento como os distúrbios da via de pentose-fosfato, acidemias lácticas congênicas e os distúrbios de cadeia respiratória mitocondrial^{1,3,5}.

Nos erros inatos de moléculas complexas, as medidas terapêuticas podem ser abordadas com o objetivo de restauração da atividade lisossômica por meio de terapia de reposição enzimática (Gaucher tipo I, Fabry, Pompe e mucopolissacaridoses tipos I, II, IV e VI); transplante de células hematopoéticas e de medula óssea (mucopolissacaridose tipo I, adrenoleucodistrofia ligada ao X, leucodistrofia metacromática e doença de Krabbe); terapia gênica e terapia com proteínas chaperonas; e redução da biossíntese do substrato acumulado (doença de Gaucher).⁶

Em paralelo às medidas de suporte supracitadas em cada um dos grupos de EIM, faz-se necessária uma abordagem multidisciplinar e uma participação ativa dos cuidadores no manejo do paciente com diagnóstico de doença metabólica hereditária.

Como são doenças raras, multissistêmicas e de experiência parental anterior improvável, os EIM requerem explicação do diagnóstico (ou suspeita diagnóstica), do padrão de tratamento e cuidado, do curso da doença e desfecho, de situações de emergência e tratamentos de emergência e do monitoramento do tratamento para o adequado seguimento do paciente⁷.

Tendo em vista a necessidade de abordagens multi e interdisciplinar, a cronicidade e o envolvimento multissistêmico das condições metabólicas hereditárias, podemos classificá-las como condições crônicas complexas de saúde.

Condições crônicas complexas de saúde são aquelas que podem durar pelo menos 12 meses (a menos que a morte ocorra) e envolvem, severamente, vários órgãos ou sistemas de órgãos, o suficiente para requerer cuidados pediátricos especiais e, provavelmente, algum período de hospitalização em um centro terciário⁸. Em torno de 12.000 crianças morrem a cada ano devido as condições crônicas complexas de saúde. E cerca de 600.000 a 1.600.000 daquelas abaixo de 18 anos estão vivendo com uma condição limitante ou ameaçadora de vida⁹.

Por condições limitantes de vida entende-se aquelas para as quais não há cura possível, sendo que a probabilidade de morte é real. Algumas causam deterioração progressiva e aumentam a dependência da criança de seus pais e cuidadores. Já condições ameaçadoras de vida, são aquelas para as quais o tratamento curativo pode ser viável, mas pode falhar¹⁰.

A partir dessas definições, as condições crônicas complexas, limitantes e ameaçadoras de vida em crianças podem ser divididas em quatro grupos, os quais correspondem às indicações de cuidados paliativos pediátricos^{10,11}.

O grupo 1 alberga condições ameaçadoras de vida cujos tratamentos podem falhar, como câncer, doenças cardíacas congênicas e doenças com indicação de transplante, sendo estas últimas representadas pelos erros inatos do metabolismo de moléculas complexas passíveis de transplante hematopoético e de medula óssea^{6,11}.

O grupo 2 responde por condições cuja cura não é possível e a morte prematura é inevitável, mas tratamentos são direcionados à fisiopatologia da doença como forma de prolongar a vida útil e a qualidade de vida. Nesse grupo, destacam-se a fibrose cística, distrofia muscular de Duchenne e, dentro dos erros inatos do metabolismo, os distúrbios de depósito lisossomal, como mucopolissacaridoses, doença de Gaucher e doença de Fabry¹¹.

A maioria dos erros inatos, sobretudo aqueles do metabolismo intermediário e de energia, alocam-se no grupo 3 de condições crônicas progressivas sem opções de tratamento curativo, cujo foco é o tratamento de manifestações da doença, como convulsões, nutrição, dor e osteopenia secundária¹¹.

O último grupo de condições crônicas complexas em pediatria compreende quadros não progressivos irreversíveis, causando grave comprometimento e levando à suscetibilidade a complicações de saúde e probabilidade de morte prematura, tais como lesões cerebrais hipóxico-isquêmicas e malformações do sistema nervoso central¹¹.

Considerando a história natural dos erros inatos do metabolismo, os sinais e sintomas manifestam-se principalmente no período neonatal, infância e adolescência/idade adulta. O período pré-natal em doenças metabólicas hereditárias, geralmente, não apresenta intercorrências, considerando o suprimento do metabolismo fetal pelo metabolismo materno, sendo os sinais e sintomas observados a partir do nascimento^{1,3}.

No período neonatal, podemos destacar os EIM do metabolismo intermediário e de energia. Nessas condições, o tratamento de suporte (dieta, hemodiálise e cofatores) é empregado em paralelo ao tratamento de sintomas¹.

Neste grupo de doenças, a abordagem de cuidado ao paciente deve considerar o quadro agudo (intoxicação) de condição ameaçadora de vida em uma criança previamente hígida¹. Os períodos de estabilidade são pontuados por declínio agudo de saúde e recuperação, frequentemente com um novo platô, o qual torna-se o novo estado de "normalidade" do paciente¹².

A introdução de cuidados paliativos, nesse contexto, ocorre no tempo do diagnóstico de uma doença crônica complexa e compreende abordagem: física, para controle de sintomas; psicológica, de suporte aos pais no contexto de uma criança com necessidade de cuidados intensivos complexos em meio a sentimentos de ansiedade, depressão e culpa; espiritual, como forma de respeito às crenças dos pais; e social, considerando o ambiente ao qual esse paciente está inserido e a prevenção de medidas a serem tomadas fora do ambiente hospitalar^{11,12}.

Após esse período e a partir de um manejo adequado de sintomas e do bloqueio metabólico, alguns pacientes podem evoluir para o período de infância, no qual também estão presentes os distúrbios de moléculas complexas¹.

Na infância, a abordagem de tratamento de suporte e de controle de sintomas também estão em consonância. A entrada de uma criança na jornada de uma doença pode ocorrer súbita ou gradualmente. E o intervalo entre as preocupações iniciais e o diagnóstico definitivo de uma condição limitante ou ameaçadora de vida varia de horas a meses, ou anos, e não é incomum uma indefinição diagnóstica¹³.

Os erros inatos do metabolismo intermediário e de energia podem ser alocados em uma entrada súbita, geralmente, em crianças com história pré-natal adequada, nascidas a termo em partos sem intercorrências e que, eventualmente, apresentam quadros clínicos de intoxicação (vômitos, coma e falência hepática), sobretudo após introdução de dieta ou quadros de hipotonia e hipoglicemia recorrente.

Quando adequadamente tratados, esses EIM podem evoluir e apresentar-se com manifestações crônicas como atraso de desenvolvimento e déficit pênodo-estatural. Em conjunto aos distúrbios de moléculas complexas, apresentam uma entrada gradual no processo de doença e, conseqüentemente, no processo de cuidados paliativos.

Diferentemente dos cuidados paliativos (CP) em adultos, os CP em crianças englobam uma variabilidade de condições, das quais dois terços correspondem a doenças genéticas, congênitas e neurodegenerativas; apresentam uma imprecisão de definição do prognóstico e sua introdução é baseada mais nas necessidades do paciente que no diagnóstico¹³.

Ao longo da trajetória de uma doença, os cuidados são centrados no paciente, baseados em suas necessidades e focados na família. É nesse período em que são abordados suporte e tomadas de decisão; manejo, controle e prevenção de sintomas; coordenação e integração de serviços; prestação de cuidados e suporte social e psicológico¹³.

A saída da jornada em cuidados paliativos se dá por um curto período de tempo (até novo período de piora) ou por um período de tempo prolongado (pacientes transplantados)¹³. Nesse contexto, os pais encontram-se em uma dualidade de sentimentos de alegria e preocupação, e a incerteza de quando o novo evento agudo irá ocorrer¹².

Estabelecendo um paralelo com o enfoque deste artigo, erros do metabolismo intermediário e de energia podem evoluir para óbito a cada novo episódio de descompensação ou após abordagem clínica adequada, determinando um novo platô de normalidade à criança. O mesmo se observa para as doenças de depósito, porém de forma insidiosa, apesar de terapias de reposição enzimática ou transplantes.

O cuidado com uma criança com condição crônica complexa limitante ou ameaçadora de vida demanda tempo e custo aos pais. Com relação ao tempo, geralmente, um dos cuidadores abdica do seu lugar no mercado de trabalho em função da permanência em casa para os cuidados que a

criança exige. Essa decisão reflete também em perda de custos, considerando que são condições que exigem medicações dispendiosas, suprimentos, equipamentos especiais (cadeira de rodas e respiradores) e modificações na casa e no veículo¹⁴.

Pais de crianças com doenças limitantes/ameaçadoras de vida apresentam uma variedade de necessidades, conscientes e inconscientes. Dentre as últimas, podemos destacar preocupações com o funeral do filho e com a vida que levarão após sua morte¹⁵.

Múltiplas perdas ocorrem a esses pais como consequência da condição crônica de saúde que acomete seu filho, dentre elas, perda do estilo de vida, da renda, de amigos, da privacidade e do controle. Dessa maneira, tendo em mente os princípios de cuidados paliativos, o âmbito familiar deve receber suporte em todas as esferas do cuidado: físico, psicológico, social e espiritual. Garantindo, dessa maneira, a manutenção da qualidade de vida do cuidador e, conseqüentemente, do paciente¹⁵.

Como para muitos pacientes dos EIM a cura não é possível, as famílias necessitam de tempo para processar o diagnóstico e o prognóstico; experienciam vários estágios do luto ao mesmo tempo; apresentam estresse espiritual questionando as próprias crenças; necessitam de suporte em comunicação de notícias e vivem em conflito entre eles mesmos e os outros¹⁶.

Dessa maneira, devido a sobrevida prolongada dos pacientes supracitados, suas características clínicas, medicamentos e tecnologias demandados, complexidade e cronicidade das patologias, é indicada uma introdução precoce dos cuidados paliativos em sua jornada de doença¹⁷.

REFERÊNCIA

1. Saudubray JM, Cazorla AG. Clinical approach to inborn errors of metabolism in pediatrics. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (ed.). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. Berlin: Springer. 2016; 4-5.
2. Clarke JTR. General principles. In: Clarke JTR (ed.). *A clinical guide to inherited metabolic diseases*. Toronto: Cambridge Univ Press. 2005; 1-27.
3. Saudubray JM, Cazorla AG. Inborn errors of metabolism overview: pathophysiology, manifestations, evaluation and management. *Pediatr Clin N Am*. 2018; 65:179-208.
4. Martins AM. Inborn errors of metabolism: a clinical overview. *São Paulo: Med J*. 1999; 117(6):251-65.
5. Schwartz IV, De Souza CMF, Giuliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr*. 2008; 84(4):S8-19.
6. Bellettato CM, Hubert L, Scarpa M, Wangler MF. Inborn errors of metabolism involving complex molecules: lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Pediatr Clin North Am*. 2018; 65(2):353-73.
7. Burgard P, Wendel U. The role of communication in the treatment of inborn metabolic diseases. In: Blau N, Hoffman, GF, Leonard J, Clarke JTR (ed.). *Physician's Guide to the Treatment and Follow-Up of Metabolic Diseases*. Berlin: Springer. 2006; 15-21.
8. Feudtner C, Christakis DA, Connell FA. Pediatric deaths attributable to complex chronic conditions: a population-based study of Washington State, 1980-1997. *Pediatrics*. 2000; 106(2):205-9.

9. Thrane SE, Maurer SH, Cohen SM, May C, Sereika SM. Pediatric palliative care: a five-year retrospective chart review study. *J Palliat Med.* 2017; 20(10):1104-11.
10. Chambers L. Essential information. In: Chambers L (ed.). *A Guide to Children's Palliative Care.* England: Together for Short Lives. 2018; 9-18.
11. Siden H. Pediatric palliative care for children with progressive non-malignant diseases. *Children.* 2018; 5(28):1-9.
12. Hauer JM, Wolfe J. Supportive and palliative care of children with metabolic and neurological diseases. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014; 8(3):296-302.
13. Mcnamara-Goodger K, Feudtner C. History and epidemiology. In: Goldman A, Hain R, Liben S (ed.). *Oxford Textbook of Palliative Care for Children.* New York: Oxford University Press. 2012; 3-12.
14. Rallison LB, Raffin-Bouchal S. Living in the in-between: families caring for a child with a progressive neurodegenerative illness. *Alberta: Qual Health Re.* 2013; 23(2):194-206.
15. Hynson JL. The child's journey: transition from health to ill health. In: Goldman A, Hain R, Liben S (ed.). *Oxford Textbook of Palliative Care for Children.* New York: Oxford University Press. 2012; 13-22.
16. Marc-Aurele KL, Nelesen R. A five-year review of referrals for perinatal palliative care. *J Palliat Med.* 2013; 16(10):1232-6.
17. Feudtner C, Kang TI, Hexem KR, Friedrichsdorf SJ, Osenga K, Siden H, et al. Pediatric palliative care patients: a prospective multicenter cohort study. *Pediatrics.* 2011; 127(6):1094-101.