U.PORTO

UNIVERSIDADE DO PORTO

3.º CICLO

FMUP
ANO

D 2025

U.PORTO

FM UP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Cuidados Paliativos na Doença Hepática Crónica Avançada

Análise da realidade Portuguesa, da evolução da doença na carga sintomática dos doentes e da intervenção por cuidados paliativos

Hugo Miguel Oliveira

TESE DE DOUTORAMENTO APRESENTADA
À FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO EM
Cuidados Paliativos

U.PORTO

Cuidados Paliativos na Doença Hepática Crónica Avançada

Hugo M Oliveira

U.PORTO
FM UP FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DO PORTO

Cuidados Paliativos na Doença Hepática Crónica Avançada

Análise da realidade portuguesa, da evolução da doença na carga sintomática dos doentes e da intervenção por cuidados paliativos

Hugo Miguel Oliveira

Tese de Candidatura ao grau de **Doutor em Cuidados Paliativos**, submetida à **Faculdade de Medicina da Universidade do Porto**

Orientador: Professor Doutor Rui Nunes
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal.

Co-orientador: Professora Doutora Francisca Rego
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal.

Assinado por: **HUGO MIGUEL OLIVEIRA**
Num. de Identificação: 12991637
Data: 2025.07.16 22:34:38 +0100

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Prefácio e agradecimentos

Quando terminei o Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, em 2010, não tinha a clara certeza do trajeto que iria percorrer. O início do Ano Comum permitiu perceber a minha inclinação por uma atividade generalista e hospitalar, pelo que, sem qualquer dúvida, integrei a formação especifica em Medicina Interna em 2012, na Unidade Local de Saúde de Matosinhos. Durante o internato, fui ganhando a consciência de que a Medicina, mais que uma atividade técnica, é um ato de humanidade, como escreveu um dia o Professor Doutor João Lobo Antunes: "*...embora se inventem cada vez mais modos de tratar, não se descobriu ainda a forma de aliviar o sofrimento sem empatia ou compaixão*". Ao terminar a especialidade de Medicina Interna, em 2017, o convite que me foi endereçado pela coordenadora da equipa de cuidados paliativos, Dra. Céu Rocha, para integrar a equipa surgiu como o corolário perfeito. No entanto, a Medicina não é uma ciência inerte e alicerça-se em projetos científicos que diariamente se criam e evolui com o conhecimento que todos os dias desponta. Assim, senti necessidade de contribuir também para o crescimento da Medicina. Deste modo, foi com determinação que regressei à casa onde me formei e ingressei no Programa Doutoral de Cuidados Paliativos na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, projeto pioneiro e inovador criado em 2016 pelo Professor Doutor Rui Nunes.

A presente dissertação é fruto do percurso iniciado em 2020, aquando da inscrição no Programa Doutoral em Cuidados Paliativos e com fascínio concluído no ano do bicentenário da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Apenas foi possível pelo contributo único de várias pessoas que aqui reconheço.

Aos mestres

Professor Doutor Rui Nunes, não só por ser orientador da tese, mas, acima de tudo, por ousar diariamente explorar áreas novas da Medicina. Desde a Bioética, onde foi o primeiro Doutorado em Portugal, aos cuidados paliativos, criando um Programa Doutoral de reconhecido mérito e que tem contribuído para o desenvolvimento dos cuidados paliativos em Portugal.

Professora Doutora Francisca Rego, coorientadora da tese e pelo papel pioneiro que tem desenvolvido no progresso dos cuidados paliativos em Portugal, sobretudo a sua integração no programa curricular pré-graduado.
Dra. Céu Rocha, Diretora do atual Serviço Integrado de Cuidados Paliativos da Unidade Local de Saúde de Matosinhos, pelo incentivo e apoio que forneceu durante os longos anos de execução do projeto de investigação.
Professora Doutora Helena Pessegueiro, uma referência nacional na hepatologia e por todo o conhecimento que me transmitiu durante o estágio de formação em Medicina Interna e continua a transmitir atualmente.

À família
Um corpo vivo e que se encontra em progressiva mutação connosco. À Susana, à Madalena e ao Henrique, pilares nucleares, parceiros e confidentes.
Aos pais e irmãos de sangue e de laços por aceitarem e compreenderem que ausências pontuais foram necessárias em prol de um objetivo maior.
Aos que a vida tolheu cedo demais para que pudessem, presencialmente, ver o meu percurso.

Aos doentes
Que aceitaram fazer parte do projeto de investigação e todos os dias nos ensinam sobre a vida e dão sentido ao trabalho que desenvolvemos.

Tenho ainda de reconhecer o apoio dado pela Sociedade Portuguesa de Medicina Interna à investigação em Portugal, nomeadamente através do programa “Propina de Doutoramento”, do qual auferi. [Doc.1]

Resumo

Introdução

A doença hepática crónica é uma das principais causas globais de morbilidade e mortalidade. A fase inicial de cirrose hepática é caracterizada por um período assintomático, progredindo, na ordem dos 5-7% ao ano, para a fase descompensada. Esta fase, designada de doença hepática crónica avançada (DHCA), é caracterizada pelo aparecimento de complicações, tais como: ascite, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva alta ou mesmo carcinoma hepatocelular (CHC), entre outras, apresentando os doentes uma sobrevida reduzida e com múltiplos sintomas físicos, cognitivos e sociais. Os cuidados paliativos são cuidados médicos especializados e multidisciplinares que abordam as necessidades físicas, psicológicas, sociais e espirituais dos doentes com doenças avançadas. Existem cada vez mais estudos a salientar os benefícios da implementação de cuidados paliativos na DHCA. Todavia, a maioria dos estudos encontram-se concentrados nos Estados Unidos e revelam que a integração dos cuidados paliativos é limitada e restrita, habitualmente após exclusão da lista de transplante hepático ou nos últimos dias de vida. Não existem, atualmente, dados sobre o apoio domiciliário por cuidados paliativos nos doentes com DHCA, nem sobre o benefício da implementação de uma escala de sintomas nas avaliações de rotina destes doentes ou correlação entre os sintomas e o fenótipo e gravidade da DHCA.

Objetivos

Os objetivos desta tese são conhecer a atuação e interação entre as equipas de hepatologia e cuidados paliativos em Portugal, avaliar o grau de concordância na referenciação a cuidados paliativos perante cenários clínicos hipotéticos, investigar os fatores associados à referenciação e à implementação de cuidados paliativos na DHCA em Portugal, analisar os benefícios do apoio domiciliário por cuidados paliativos nos doentes com DHCA, estudar a correlação entre os sintomas dos doentes com DHCA e o fenótipo e gravidade da doença, validar o impacto dos cuidados paliativos no controlo sintomático dos doentes com DHCA.

Métodos

Na tese foi utilizada uma abordagem de métodos mistos, incluindo um inquérito transversal, dois estudos de coorte retrospetivos e um estudo observacional prospetivo.

Foi realizado um estudo transversal, aplicando-se um questionário *online* a médicos de cuidados paliativos e de hepatologia. Foram classificadas as perceções dos clínicos sobre a implementação de cuidados paliativos na DHCA e avaliada a concordância na referenciação a cuidados paliativos perante 8 cenários clínicos hipotéticos. Foram conduzidas análises para avaliar diferenças por área de atividade (hepatologia vs. cuidados paliativos) e tempo de prática clínica (<10 anos vs. 10 anos).

Foram conduzidos dois estudos de coorte retrospetivos: 1) Estudo multicêntrico de doentes com DHCA que faleceram entre 2017–2019, em 3 hospitais da região norte do país; 2) Estudo unicêntrico de doentes com DHCA acompanhados por uma equipa de cuidados paliativos numa Unidade Local de Saúde no norte do Portugal, entre 2017 e 2022. Para ambos foram colhidas informações sobre dados demográficos, características hospitalares, comorbilidades, etiologia e descompensações. Foram efetuados estudos de correlação e de regressão logística para identificar fatores relacionados com a referenciação a cuidados paliativos e fatores associados à implementação de cuidados paliativos no domicílio.

Foi, ainda, implementado um estudo observacional prospetivo, entre janeiro e outubro de 2024, envolvendo doentes com doença hepática crónica, após seu primeiro episódio de descompensação ou diagnóstico de CHC. Foram colhidos dados demográficos, etiologia da DHCA, número de descompensações, fenótipo de doença e gravidade. Avaliou-se, também, a carga sintomática dos doentes, através da escala sintomática *Edmonton Symptom Assessment Scale*. Foram efetuadas análises de correlação para identificar os fatores associados à avaliação por cuidados paliativos e impacto da mesma.

A análise estatística foi realizada com o *software* SPSS® (versão 26). Em todos os casos, o nível de significância utilizado foi de 0,05.

Resultados

Obtiveram-se 123 respostas ao questionário: 52% de médicos de cuidados paliativos e 48% de hepatologia, havendo um grande consenso em 4 dos 8 cenários clínicos. Em cenários de menor consenso, a área de atividade e o tempo de prática clínica influenciaram a referenciação dos doentes a cuidados paliativos. O envolvimento de cuidados paliativos na DHCA foi considerado "raro" por 30% e 61% consideram difícil prever o prognóstico. Mais de 90% apoiam a formação médica na área.

De forma retrospetiva e multicêntrica, foram analisados 201 pacientes, encontrando-se um aumento da referenciação a cuidados paliativos: 26,7% em 2017 para 38,3% em 2019. Os doentes referenciados eram mais velhos (65,72±11,70 vs. 62,10±11,44; p=0,003), apresentavam uma escala de funcionalidade de *Karnofsky* inferior (χ=18,104; p=0,000) e maiores taxas de encefalopatia hepática (32,1% vs. 17,4%, p=0,007) e CHC (61,7% vs. 26,2%; p=0,000). Não foram encontradas diferenças para os scores de MELD-Na (19,28±6,60 vs. 19,90±5,78; p=0,507) ou de Child-Pugh (p=0,739). Metade das avaliações por cuidados paliativos ocorreu 6,5 dias antes da morte.

Estudados 75 doentes na análise retrospetiva unicêntrica: 44% com apoio domiciliário por cuidados paliativos e 33% com documentação de óbito no domicílio. Os doentes em apoio domiciliário eram mais velhos (72,52 vs. 64,45; p=0,002), com maior tempo de intervenção em cuidados paliativos (149,97±196,23 vs. 43,69±100,60 dias; p=0,007), maiores taxas de ascite ou encefalopatia hepática (χ2=11,024; p=0,029) e CHC (90,9% vs. 64,3%; p=0,007). Os doentes em apoio domiciliário tiveram uma redução nas admissões hospitalares (2,61 vs. 1,06; p=0,000) e uma maior probabilidade de morte em domicílio (66,7% vs. 33,3%; p=0,000).

Foram avaliados 44 doentes de forma prospetiva e divididos em 2 coortes: coorte de cuidados paliativos (52,3%; n=23) e coorte de hepatologia (47,7%; n=21). A coorte de cuidados paliativos era mais velha (69,35±11,71 vs. 59,86±7,11 anos; T=-3,046, p=0,002), tinha um menor estado funcional (59,13±2,51 vs. 72,38±2,92; Z=-3,053, p=0,002) e maior prevalência do perfil cirrose instável descompensada (60,9% vs. 28,6%; F=5,752, p=0,043) e de CHC (χ=25,295; p=0,000). Esta coorte apresentava uma maior carga sintomática, com taxas de 82,6% para astenia, 65,2% para dor e 56,5% para anorexia. A intervenção da

equipa de cuidados paliativos demonstrou uma tendência na diminuição da prevalência e intensidade da dor, anorexia e dispneia.

Conclusão

Com este projeto de investigação, conseguimos obter informação que pode influenciar decisões médicas futuras e salientar a necessidade de uma mais ampla integração dos cuidados paliativos na DHCA.

Documentamos que determinadas condições clínicas exibem um claro consenso na referenciação a cuidados paliativos entre hepatologistas e paliativistas, confirmando-se que a inclusão do doente em lista de transplante hepático continua a funcionar como barreira à referenciação. Encontrámos uma unanimidade na importância dada à formação na área, o que nos permite perceber a crescente abertura à integração de cuidados paliativos na DHCA.

Comprovámos que a referenciação a cuidados paliativos é influenciada por diferentes fatores, como a presença de CHC ou o estado funcional do doente, destacando-se um aumento significativo da taxa de referenciação que, no entanto, continua a ocorrer tardiamente.

Verificámos a possibilidade de serem prestados cuidados paliativos domiciliários aos doentes com DHCA, com impacto positivo na redução das admissões hospitalares. No entanto, documentámos que estes cuidados são influenciados por características do doente, da doença e tempo de acompanhamento pela equipa de cuidados paliativos.

Encontrámos uma considerável prevalência de sintomas nos doentes com DHCA, que parece ser influenciada por características específicas, como a idade, o grau de funcionalidade do doente, a presença de CHC e o fenótipo clínico da DHCA. A implementação de uma escala de avaliação de sintomas nas avaliações de rotina revelou-se simples e eficaz, documentando-se o impacto positivo dos cuidados paliativos na gestão dos sintomas dos doentes com DHCA.

Estudos futuros devem analisar como as equipas de cuidados paliativos intervêm na DHCA e o impacto dos cuidados paliativos nos doentes com DHCA em lista de transplante hepático.

Palavras-chave: carcinoma hepatocelular, cuidados paliativos, diretivas antecipadas de vontade, doença hepática crónica avançada, hepatologia, sintomas.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Abstract

Introduction

Chronic liver disease is a significant global cause of morbidity and mortality. The early stage of liver cirrhosis is often asymptomatic but progresses at a rate of approximately 5-7% per year to a decompensated phase known as end stage liver disease (ESLD). This phase is marked by a range of complications, including ascites, hepatic encephalopathy, upper gastrointestinal bleeding and hepatocellular carcinoma (HCC), among others. Patients experience reduced survival rates and a variety of physical, cognitive and social symptoms. Palliative care provides specialized, multidisciplinary medical support aimed at addressing the physical, psychological, social and spiritual needs of patients with advanced illnesses. Increasingly, studies emphasize the benefits of integrating palliative care in the context of ESLD. However, most of this research is concentrated in the United States, revealing that the incorporation of palliative care is often limited and typically occurs only after patients are excluded from the liver transplant list or in their final days of life. Notably, there is a lack of data regarding home-based palliative care support for patients with ESLD, along with the effectiveness of implementing a symptom scale in routine assessments and the correlation between symptoms and the phenotype and severity of ESLD.

Aims

The aims of this thesis are to understand the performance and interaction between hepatology and palliative care teams in Portugal; assess the degree of agreement on referrals to palliative care in hypothetical clinical scenarios; investigate the factors influencing the referral and implementation of palliative care for patients with ESLD in Portugal; analyze the benefits of home-based palliative care for patients with ESLD; study the correlation between symptoms experienced by ESLD patients and the phenotype and severity of their disease; and evaluate the impact of palliative care on symptom management in patients with ESLD.

Methods

The thesis employed a mixed-methods approach, including a cross-sectional survey, two retrospective cohort studies, and a prospective observational study.

A cross-sectional study was conducted using an online questionnaire distributed among palliative care and hepatology physicians. Clinicians' perceptions regarding the integration of palliative care in ESLD were assessed. Agreement on referral to palliative care was evaluated through eight hypothetical clinical scenarios. Comparisons were made based on the area of practice (hepatology vs. palliative care) and length of clinical experience (<10 years vs. ≥10 years).

Two retrospective cohort studies were conducted: 1) Multicenter Study: included patients with ESLD who died between 2017 and 2019 across three hospitals in the northern region of the country; 2) Single-Center Study: included patients with ESLD followed by a palliative care team on a northern local health unit between 2017 and 2022. For both studies, data were collected on demographic characteristics, hospital admissions, comorbidities, disease etiology and decompensation episodes. Correlation and logistic regression analyses were performed to identify factors influencing referral to palliative care and the implementation of home-based palliative care.

A prospective observational study was conducted between January and October 2024, including patients with chronic liver disease following their first episode of decompensation or HCC diagnosis. Data collected included demographics, ESLD etiology, frequency of decompensations, disease phenotype and severity. Symptom burden was assessed using the Edmonton Symptom Assessment Scale. Correlation analyses were performed to identify factors associated with palliative care evaluation and its impact on patient outcomes.

Statistical analyses were conducted using SPSS software® (version 26). A significance level of 0.05 was applied in all analyses.

Results

A total of 123 responses were collected from the questionnaire: 52% from palliative care and 48% from hepatology physicians. A strong consensus was observed in 4 of the 8 clinical scenarios assessed. In scenarios with lower consensus, factors such as area of practice and duration of clinical experience influenced the referral patterns to palliative care. Notably, 30% of respondents

viewed palliative care involvement in ESLD as “rare,” and 61% found it challenging to predict prognosis. Support for medical training in palliative care was overwhelmingly positive, with over 90% in favor.

In the multicentric retrospective study, 201 patients were reviewed. There was a notable increase in referrals to palliative care, rising from 26.7% in 2017 to 38.3% in 2019. Referrals were linked to older patient age (65.72 ± 11.70 years vs. 62.10 ± 11.44 years; p=0.003), lower Karnofsky functional scale scores (χ^2=18.104; p<0.001) and higher rates of hepatic encephalopathy (32.1% vs. 17.4%; p=0.007) and HCC (61.7% vs. 26.2%; p<0.001). No significant differences were observed in MELD-Na (19.28 ± 6.60 vs. 19.90 ± 5.78; p=0.507) or Child-Pugh scores (p=0.739). Notably, half of the palliative care assessments occurred at an average of 6.5 days prior to patient death.

In the single-center retrospective analysis 75 patients were studied: 44% received home-based palliative care, 33% documenting death at home. The home-based palliative care group was older (72.52 vs. 64.45 years; p=0.002) and had longer palliative care intervention (149.97 ± 196.23 days vs. 43.69 ± 100.60 days; p=0.007), with more significant rates of ascites or hepatic encephalopathy (χ^2=11.024; p=0.029) and HCC (90.9% vs. 64.3%; p=0.007). Additionally, this group experienced reduced hospital admissions (2.61 vs. 1.06; p<0.001) and a higher likelihood of dying at home (66.7% vs. 33.3%; p<0.001).

In the prospective evaluation, 44 patients were included. Participants were divided into two cohorts: palliative care (n=23; 52.3%) and hepatology (n=21; 47.7%). The palliative care cohort was older (69.35 ± 11.71 years vs. 59.86 ± 7.11 years; t=-3.046, p=0.002), exhibited lower functional status scores (59.13 ± 2.51 vs. 72.38 ± 2.92; z=-3.053, p=0.002), and had a higher prevalence of decompensated unstable cirrhosis (60.9% vs. 28.6%; F=5.752, p=0.043) and HCC (χ^2=25.295; p<0.001). This cohort reported a higher symptom burden, with rates of asthenia at 82.6%, pain at 65.2%, and anorexia at 56.5%. Importantly, the involvement of the palliative care team tended to reduce the prevalence and intensity of pain, anorexia, and dyspnea.

Conclusion

This research highlights key factors influencing the integration of palliative care in ESLD that may influence future medical decisions and underscores the need for a broader implementation in clinical practice.

Our findings indicate a clear consensus among hepatologists and palliative care practitioners regarding referral criteria, though the inclusion of patients on the liver transplant list remains a significant barrier. There is unanimous agreement on the importance of training, reflecting a growing openness to integrating palliative care into ESLD management.

Referral decisions to palliative care are influenced by factors such as HCC and patient functional status. While referral rates have significantly increased, they still tend to occur late in the disease course.

We also identified the potential benefits of home-based palliative care for ESLD patients, including a reduction in hospital admissions. However, access to such care is influenced by patient and disease characteristics and the duration of follow-up with the palliative care team.

Additionally, we observed a high prevalence of symptoms in ESLD patients, influenced by age, functional status, HCC presence, and clinical phenotype. Implementing a symptom assessment scale in routine evaluations proved both simple and effective, further demonstrating the positive impact of palliative care on symptom management.

Future studies should analyze how palliative care teams intervene in ESLD and the impact of palliative care in ESLD patients on the liver transplant list.

Keywords: advance directives, end stage liver disease, hepatocellular carcinoma, hepatology, palliative care, symptoms.

Lista de Publicações

Ao abrigo do Art.8º do Decreto-Lei nº388/70, fazem parte integrante desta tese as seguintes publicações:

Publicação 1

Oliveira HM, Ramos JP, Rego F, Nunes R. Palliative care and end stage liver disease: A survey study comparing perspectives of hepatology and palliative care physicians and clinical scenarios that could require palliative care intervention. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2024;48(7):102416. doi:10.1016/j.clinre.2024.102416

Em **2024**, o fator de impacto do ***Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*** foi de 2.4 ocupando a posição 75 na área de Gastroenterologia e Hepatologia num total de 147, sendo colocado no **3º Quartil** no **Journal Citation Reports** e no **2º Quartil** no **Scimago Journal & Coutry Rank.**

Publicação 2

Oliveira HM, Miranda HP, Rego F, Nunes R. Palliative care and end stage liver disease: A cohort analysis of palliative care use and factors associated with referral. *Ann Hepatol*. 2024;29(5):101518. doi:10.1016/j.aohep.2024.101518

Em **2024**, o fator de impacto do ***Annals of Hepatology*** foi de 4.4 ocupando a posição 28 na área de Gastroenterologia e Hepatologia num total de 147, sendo colocado no **1º Quartil** no **Journal Citation Reports** e no **Scimago Journal & Coutry Rank.**

Publicação 3

Oliveira HM, Rocha C, Rego MF, Nunes R. Palliative Homecare in Chronic Liver Disease: A Cohort Analysis of Factors and Outcomes Associated with Home Palliative Care in Patients with End-Stage Liver Disease. *J Palliat Care*. Published online November 14, 2024. doi:10.1177/08258597241296116

Em **2024**, o fator de impacto do ***Journal of Palliative Care*** foi de 1.7 ocupando a posição 125 na área de Ciência e Serviços de Saúde num total de 185, sendo colocado no **3º Quartil** no **Journal Citation Reports** e no **2º Quartil** no **Scimago Journal & Coutry Rank.**

Publicação 4

Oliveira HM, Ribeiro F, Frias E, Lopes G, Andrade F, Guiomar V, Eiras E, Rego MF, Nunes R. Symptom Burden in End-Stage Liver Disease: A prospective cohort study of the symptoms experienced by patients and the role of palliative care. *Therap Adv Gastroenterol*. 2025;18. doi:10.1177/17562848251353624

Em **2024**, o fator de impacto da ***Therapeutic Advances in Gastroenterology*** foi de 3.4 ocupando a posição 47 na área de Gastroenterologia e Hepatologia num total de 147, sendo colocado no **2º Quartil** no **Journal Citation Reports** e no **1º Quartil** no **Scimago Journal & Coutry Rank.**

As **publicações adicionais** são artigos de revisão no âmbito dos cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada. Estas publicações encontram-se em apêndice.

Oliveira H. Liver Failure. In: Nunes R, Rego F, Rego G, editors. Encyclopaedia of Palliative Care. Coimbra: Almedina; 2023. [Doc.2]

O autor desta dissertação contribuiu ativamente para conceção, execução, análise, interpretação e redação de todos os artigos.
Nenhum dos trabalhos que compõem a tese foi submetido para obtenção ou reconhecimento de outro grau nesta ou noutra instituição de ensino superior.

Durante a execução do trabalho de investigação, o candidato foi autor de várias apresentações sob a forma de comunicações orais, que, não fazendo parte da estrutura da tese, são derivados do plano de trabalho e têm garantido a divulgação dos resultados interpares. Uma lista destes trabalhos adicionais encontra-se apresentada no *Curriculum Vitae* entregue pelo candidato.

Conteúdo

Lista de figuras *19*

Lista de tabelas *19*

Abreviaturas e acrónimos (por ordem alfabética) *21*

Outline da tese *23*

I – Introdução *25*

1. Doença hepática crónica 25
   a. Evolução clínica 25
   b. Epidemiologia 26
   c. Impacto global nos cuidados de saúde 27
   d. Realidade Portuguesa 27
2. Cuidados paliativos: uma abordagem contemporânea e humanizada da medicina 28
3. Cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada 30
   a. As necessidades dos doentes com doença hepática crónica avançada 30
   b. A evolução da implementação de cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada 31
   c. Fatores associados à implementação de cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada e modelos de referenciação 32
   d. Barreiras à implementação precoce de cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada 35
   e. O impacto da intervenção dos cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada 36
4. Lacunas no conhecimento 39

II – Objetivos *41*

1. Hipóteses da tese e objetivos específicos 41

III – Métodos *43*

1. Desenho de estudo e participantes 43
2. Análise estatística 48
3. Ética 48

IV – Resultados *49*

Sumário dos principais resultados 49

Artigo 1 – Palliative care and end stage liver disease: A survey study comparing perspectives of hepatology and palliative care physicians and clinical scenarios that could require palliative care intervention 51

Artigo 2 – Palliative care and end stage liver disease: A cohort analysis of palliative care use and factors associated with referral 58

Artigo 3 – Palliative Homecare in Chronic Liver Disease: A Cohort Analysis of Factors and Outcomes Associated with Home Palliative Care in Patients with End Stage Liver Disease 67

Artigo 4 – Symptom Burden in End-Stage Liver Disease: A prospective cohort study of the symptoms experienced by patients and the role of palliative care 77

V – Discussão 93

1. Realidade das equipas médicas de hepatologia e de cuidados paliativos para a implementação de cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada..... 93

2. A implementação de cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada de 2017-2019 95

3. Cuidados paliativos domiciliários na doença hepática crónica avançada..... 97

4. Avaliação da carga sintomática dos doentes com doença hepática crónica avançada e correlação com o MELD-Na e fenótipo clínico. 99

VI – Conclusões e Perspetivas Futuras..... 105

Referências 107

Apêndices..... 121

Lista de figuras

Figura 1 – *Timing* proposto para discussão de diretivas antecipadas de vontade nos doentes com cirrose hepática.....38
Figura 2 – Situações em que pode haver benefício na referenciação a cuidados paliativos nos doentes com DHCA.....103

Lista de tabelas

Tabela 1 – Princípios chave dos cuidados paliativos.....29
Tabela 2 – Fatores associados à implementação de cuidados paliativos na DHCA.....34
Tabela 3 – Barreiras à implementação de cuidados paliativos na DHCA.....36
Tabela 4 – Sumário dos principais resultados.....49

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Abreviaturas e acrónimos (por ordem alfabética)

ACLF – Acute-on-Chronic Liver Failure

BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer

CHC – Carcinoma hepatocelular

COVID-19 – Coronavirus disease 2019

DAV – Diretivas Antecipadas de Vontade

DHCA – Doença Hepática Crónica Avançada

EH – Encefalopatia Hepática

ESAS – Edmonton Symptom Assessment Scale

EUA – Estados Unidos da América

HDA – Hemorragia Digestiva Alta

MASLD – Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease

MELD – Model for End Stage Liver Disease

MELD-Na – Model for End Stage Liver Disease sodium

OMS – Organização Mundial de Saúde

PBE – Peritonite bacteriana espontânea

SHR – Síndrome Hepato-Renal

SPICT – Supportive and Palliative Care Indicators Tool

SPSS – Statistical Package for Social Sciences

SUPPORT – Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment

TH – Transplante Hepático

TIPS – Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

ULSM – Unidade Local de Saúde de Matosinhos

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Outline da tese

No capítulo **I. Introdução**, é realizada uma revisão da literatura, incluindo a evolução da doença hepática crónica, importância atual dos cuidados paliativos e compilação da evidência científica produzida sobre o impacto da intervenção de cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada.

No capítulo **II. Objetivos**, são apresentados os principais objetivos do estudo.

No capítulo **III. Métodos**, é realizada uma introdução aos desenhos de estudo e metodologias utilizadas.

No capítulo **IV. Resultados**, são apresentados os artigos originais publicados em revistas indexadas na *Journal Citations Report* e na *Scimago* com fator de impacto que documentam os achados do estudo.

No capítulo **V. Discussão**, é realizada uma discussão estruturada sobre a importância dos resultados obtidos neste projeto de investigação.

No capítulo **VI. Conclusões e Perspetivas Futuras**, são sumariados e sinalizados os principais achados do estudo para o estado da arte e dadas sugestões para pesquisas futuras.

As **Referências** são enumeradas no final do documento.

Em **Apêndice**, encontram-se os materiais suplementares, que em caso de referência no texto são sinalizados como [Doc.].

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

I – Introdução

1. Doença Hepática Crónica

a. Evolução clínica

O processo contínuo de inflamação hepática, que pode ser causado por uma variedade de agentes, como álcool, alterações metabólicas ou agentes víricos, com especial tropismo para as células do fígado, induz uma resposta de fibrose, que leva à distorção da arquitetura hepática e evolução para cirrose hepática.[1]

Apesar dos esforços desenvolvidos na redução das infeções causadas pelos vírus da hepatite B e C, o consumo de álcool continua a ter um impacto global importante como causa de cirrose e a doença metabólica hepática designada por *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD) apresenta uma prevalência crescente como causa de cirrose.[2–4]

A cirrose hepática corresponde a uma fase avançada do processo de doença hepática, com uma fase assintomática, geralmente descrita como compensada, que pode progredir para o aparecimento de uma ou mais complicações associadas ao quadro de hipertensão portal ou disfunção hepática, designada de descompensada.[5,6] A transição de uma fase compensada para a fase descompensada, traduz-se pelo aparecimento de complicações clássicas, tais como: ascite, encefalopatia hepática (EH), hemorragia digestiva alta (HDA), peritonite bacteriana espontânea (PBE), síndrome hepato-renal (SHR) ou até mesmo aparecimento de carcinoma hepatocelular (CHC). Traduz-se numa redução da sobrevida, que em média é estimada em 2 anos.[5] A progressão para a fase descompensada, designada por Doença Hepática Crónica Avançada (DHCA), ocorre na ordem dos 5-7% ao ano.[7] D'Amico et al., através de uma revisão sistemática, definiu 4 estadios de doença, com os estadios 1 e 2 correspondendo a quadros de cirrose compensada e estadios 3 e 4 a processos de cirrose descompensada ou DHCA e com consequente menor sobrevida.[5]

Mais tarde, foi definida uma síndrome clínica caracterizada pelo aparecimento de múltiplas disfunções orgânicas e elevada mortalidade a curto prazo após um episódio de descompensação hepática: *Acute-on-Chronic Liver Failure* (ACLF).[8,9] Estima-se que esta evolução mais agressiva possa afetar cerca de 23% dos doentes com episódio de descompensação e levar a uma taxa de mortalidade, dependente do grau de ACLF, na ordem dos 50%.[9] Outros estudos

mais recentes têm demonstrado que, efetivamente, o fenótipo clinico que o doente apresenta (pré-ACLF, cirrose descompensada instável ou cirrose descompensada estável), possivelmente influenciado por processos inflamatórios sistêmicos, influencia o prognóstico,[10,11] sendo um dos grandes desafios atuais predizer a evolução dos doentes após um episódio de descompensação.[10]

O CHC é o tipo de neoplasia maligna mais frequente do fígado, sendo a sétima neoplasia mais prevalente a nível mundial, ocupando a segunda posição em termos de causa de morte oncológica.[12,13] Tem, também, um percurso imprevisível, visto que em 90% dos casos surgem na base de uma DHCA.[12,14] A abordagem terapêutica do CHC é complexa e dependente de várias variáveis, como: o tamanho do tumor e o número de nódulos, a presença de disfunção hepática e de hipertensão portal, o estado funcional do doente e a possibilidade de transplante.[13] O sistema de classificação mais reconhecido é o *Barcelona Clinic Liver Cancer staging* (BCLC), definindo-se um doente em estadio C ou D como incurável.[13,14]

Na fase de DHCA, o transplante hepático (TH) surge como única estratégia curativa, com dados a mostrar uma taxa crescente de transplantação a nível mundial.[15] Contudo, as necessidades crescentes ultrapassam o número de órgãos disponíveis, o que significa que uma parte importante dos doentes acabam por falecer em lista de TH.[15] Os modelos iniciais de prognóstico na cirrose hepática, *Child-Pugh* e *Model for End Stage Liver Disease* (MELD), passaram a ser usados para alocação e priorização dos doentes em lista e têm sido atualizados com o objetivo de evitar viés de selecção.[16–18] Contudo, a heterogeneidade da gravidade da doença e da trajetória associada explicam que por vezes seja difícil um correto prognóstico. Existem dados dos Estados Unidos da América (EUA) a mostrar que 1 em cada 4 doentes em lista de TH acabam por agravar ou falecer.[19]

b. Epidemiologia

A doença hepática é uma das principais causas globais de morbilidade e mortalidade, sendo responsável por cerca de 1 a 2 milhões de morte/ano.[2,20] Dados dos EUA mostram que a cirrose hepática afeta 4,5 milhões de adultos e é a 11ª causa de morte no país.[21] Outro estudo mostra que a morte por cirrose

hepática e CHC tem apresentado uma tendência crescente, sendo responsável por >44000 mortes/ano, afetando sobretudo a população em idade adulta jovem (25-64 anos).[22] Já a nível Europeu, estima-se que cerca de 29 milhões de pessoas sofram de doença hepática crónica,[23] sendo a cirrose hepática responsável por 170000 mortes/anuais, apesar de grandes variações entre países.[23]

c. Impacto global nos cuidados de saúde

Dados do estudo SUPPORT (*Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment*) referentes aos doentes com DHCA mostram que estes doentes têm uma taxa de morte no 1º episódio de internamento de 29%, a que se soma uma taxa de mortalidade de 29% no primeiro ano.[24] Naqueles doentes com sobrevida de 1 mês, 36% deste tempo é passado a nível hospitalar.[24]

Na realidade, grande parte dos estudos mostram que os doentes com cirrose hepática apresentam uma elevada taxa de readmissões hospitalares.[24–26] Um dos estudos apresentou uma taxa de readmissão na primeira semana de 14% e de 37% no primeiro mês, com encargos elevados em termos de custos em saúde.[25] De acordo com um estudo mais recente realizado nos EUA estes custos, têm, de facto, incrementado ao longo dos anos.[27]

A taxa de mortalidade por cirrose tem apresentado uma prevalência crescente, com cerca de 50% dos doentes falecendo em regime hospitalar e apenas 24% no domicílio.[28,29] Dados do Reino Unido de 2012 apontam para uma taxa de morte hospitalar de doentes com DHCA na ordem dos 70%, com um custo anual de cerca de 2 mil milhões de libras.[30] Esta elevada taxa de morte em regime hospitalar parece ser sobretudo influenciada pela busca de estratégias curativas, como o TH.[28]

d. Realidade Portuguesa

Os dados publicados em Portugal são escassos. Em 2017 o Grupo de Trabalho para a Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referenciação Gastroenterologia e Hepatologia salienta o impacto social da doença hepática.[31] Destacando a complexidade e multivariedade dos doentes com doença hepática que vai desde uma doença assintomática, à sua fase descompensada com

internamentos hospitalares recorrentes de elevada complexidade, elevada mortalidade, muitas vezes ocorrendo em contextos sociais adversos com hábitos toxifílicos sustentados.[31] Um outro estudo publicado por Rocha et al. mostrou que a morte por doença hepática é a 8ª causa de morte no país, com predomínio eminentemente masculino (72%), assistindo-se a um aumento progressivo da morte causada por CHC, sendo dos países europeus como a taxa mais elevada de morte por cancro do fígado.[32] Na análise dos dados do Instituto Nacional de Estatística, em 2022, dos cerca de 125 mil óbitos, aproximadamente 2200 foram causados por doenças hepáticas.[33] Conhecedores desta importante morbilidade e mortalidade, assim com do impacto que a DHCA induz no doente e no seu agregado familiar por condicionar processos de fim de vida que podem ser curtos e inesperados.[31] O Grupo de Trabalho para a Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referenciação Gastroenterologia e Hepatologia reforça no seu relatório a necessidade da implementação da filosofia dos cuidados paliativos nesta população especifica.[31]

2. Cuidados paliativos: uma abordagem contemporânea e humanizada da medicina

Não é possível uma introdução aos cuidados paliativos sem o reconhecimento do papel percursor que Cicely Saunders deu ao que atualmente denominamos de cuidados paliativos: a necessidade de os doentes em fase avançada de doença verem o seu sofrimento aliviado na busca pela sua dignidade humana.[34] Efetivamente, os cuidados paliativos sofreram uma marcada evolução ao longo dos anos, com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a reconhecer a importância dos mesmos no seu primeiro documento publicado em 1990 e que tem sofrido progressivas actualizações.[35]

Na literatura anglo-saxónica, o termo *hospice* é por vezes empregue de forma indissociada do termo cuidados paliativos. No entanto, é importante salientar que *hospice* corresponde a uma fase de doença em que o processo é exclusivamente a busca de conforto e bem-estar perante uma doença incurável em fase avançada, tipicamente expressa com uma sobrevida estimada de 6 meses.[36]

Assume-se como sendo uma definição unânime e contemporânea o conceito de que os cuidados paliativos são cuidados médicos especializados e

multidisciplinares que abordam as necessidades físicas, psicológicas, sociais e espirituais de doentes com doenças avançadas e dos seus cuidadores, independentemente do prognóstico e sobrevida, com base em princípios chave expostos na tabela 1.[35,37]

É aplicável durante todo o curso da doença, de acordo com as necessidades do doente, juntamente com outras terapêuticas e estratégias que se destinem a melhorar os sintomas e prolongar a vida do doente.
Fornece apoio para ajudar os doentes a viver o mais plenamente possível até à morte, facilitando uma comunicação eficaz, ajudando-os a eles e às suas famílias na planificação dos cuidados.
Não pretende apressar nem adiar a morte, afirmando a vida e reconhecendo a morte como um processo natural.
Melhorar a qualidade de vida e influenciar positivamente o curso da doença.
Alívio da dor e de outros sintomas.
É aplicável em todos os níveis dos cuidados de saúde.
Integra aspetos psicológicos e espirituais na abordagem do doente.
São um sistema de apoio para ajudar os doentes a viver tão ativamente como possível até morrer.
São um sistema de apoio para ajudar a família a lidar com a doença do seu familiar.
Preconiza abordagem em equipa para apoiar as necessidades do doente e seus familiares, incluindo apoio no luto.

Tabela 1. Princípios chave dos cuidados paliativos (adaptado com base nas referências[35,37])

Os cuidados paliativos podem ser implementados em qualquer fase de uma doença complexa, mesmo sob terapêutica modificadora de prognóstico ou processo curativo. Focando a sua ação em cuidados centrados no doente e seus familiares/cuidadores, a atividade dos cuidados paliativos depende de uma equipa composta na sua base por médicos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais e outros prestadores de saúde. Infelizmente, a cobertura e acesso a cuidados paliativos é muito reduzida, com a *Lancet Commission* a estimar que anualmente 80% dos 61 milhões de pessoas que poderiam beneficiar da implementação de cuidados paliativos não tem acesso aos mesmos.[38] O reconhecimento de que os cuidados paliativos são um direito de saúde, e desta forma um direito humano,[39,40] tem conduzido a uma redefinição do âmbito dos cuidados paliativos, que passam a estar centrados no doente e seus familiares/cuidadores e não na doença.[37,38]

Em Portugal, foi publicada em 2012 a lei de bases de cuidados paliativos, que se mantém em vigor,[41] sendo revisto a cada biénio, através da comissão nacional de cuidados paliativos, o plano estratégico para o desenvolvimento dos

cuidados paliativos em Portugal. O último plano, 2023-2024, define 4 eixos prioritários, sendo um deles a existência de cuidados centrados na pessoa.[42] Outro dos eixos definidos no plano é a formação. Nesta temática, há que reconhecer o papel que a academia tem desempenhado no desenvolvimento da formação pré e pós-graduada em cuidados paliativos em Portugal. Contudo, dados de um relatório mundial publicado em 2015 mostram que Portugal ocupa a 41ª posição a nível mundial em termos de capacidade de prestação de cuidados paliativos, com reconhecimento da escassez de recursos humanos.[43]

3. Cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada

a. As necessidades dos doentes com doença hepática crónica avançada

O estudo SUPPORT veio evidenciar que os doentes com DHCA apresentam uma redução da sua qualidade de vida, com múltiplos sintomas físicos, cognitivos e sociais de gestão complexa.[24] Alguns dos sintomas mais vezes descritos nos doentes incluem dor, dispneia, astenia e confusão mental.[24,44] Estes achados foram sendo validados em outros estudos e compilados numa meta-análise publicada em 2019 por Peng et al., que mostrou uma prevalência de sintomas nos doentes com DHCA na ordem de:[45]

- 30-79% para dor, que em 56% dos casos ocorre diariamente e em 75% condiciona incapacidade física;
- 20-88% para dispneia;
- 56-68% para cãibras;
- 52-86% para astenia;
- 47-64% para prurido, considerado ser um sintoma específico nos doentes com DHCA;

Verifica-se, também, um controlo inadequado destes sintomas, sobretudo por receio de toxicidade farmacológica.[46–50] Contudo, um estudo publicado mostra que os efeitos adversos do uso de opióides são mínimos ou até mesmo não significativos, particularmente no risco de EH, quando tida em linha de conta a eficácia no controlo de dor.[51]

Associadamente, os doentes com DHCA são tendencialmente mais jovens e apresentam menor qualidade de vida, quando comparados com outras populações,[26,52,53] especialmente na presença de EH, que condiciona um estado de dependência de terceiros.[54,55] À medida que existe degradação física, os sintomas agravam, com descrição de hospitalizações frequentes no processo de fim de vida.[25,50] Contudo, grande parte das mesmas são causadas por fatores passíveis de prevenção através de educação para a saúde, planificação e programação de necessidades futuras.[25] Estudos revelam, ainda, que os doentes com DHCA são submetidos a tratamentos agressivos no processo de hospitalização terminal.[24,56]

Para além da carga sintomática, outros estudos têm revelado o grande nível de *stress* emocional a que os doentes com DHCA são colocados,[57] havendo dados que mostram o baixo conhecimento sobre a doença e elevado nível de incerteza por parte dos doentes em relação ao percurso de doença.[55,58] Por outro lado, exista a perceção por parte dos doentes da ausência de integração de cuidados, com mudanças recorrentes das equipas assistenciais e ausência de comunicação entre os médicos hospitalares e os cuidados de comunidadea[55,58,59] apesar de existirem dados que mostram o benefício de cuidados coordenados e integrados entre as várias especialidades que abordam doentes com cirrose.[60] Existe, também, abertura, por parte dos cuidados de saúde primários em apoiar em proximidade doentes com DHCA, pese embora reconhecerem a necessidade de consultoria a nível hospitalar.[61]

b. A evolução da implementação de cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada

Apesar dos dados do SUPPORT salientarem a particularidade e complexidade dos doentes com DHCA, é efetivamente o estudo publicado por Poonja et al. em 2014 que impulsiona a investigação futura dos cuidados paliativos na DHCA.[62] Este estudo veio demonstrar que, após exclusão de lista de TH, apenas 11% dos doentes eram referenciados a cuidados paliativos.[62] Nos anos seguintes, assistiu-se a uma crescente investigação na área, o que incrementou o número de estudos publicados, havendo, contudo, um claro predomínio de coortes de doentes dos EUA.[27,56,63–67] Existem outros países com dados próprios, como o

Canadá[62], Reino Unido[68,69], Portugal,[70] Taiwan[71] e Austrália[72,73]. No entanto, globalmente, os dados europeus são escassos e os dados disponíveis dos EUA podem não ser adequadamente extrapolados por diferenças na estrutura do sistema de saúde.[74]

Estes estudos mostram uma crescente implementação de cuidados paliativos na DHCA com percentagens que atualmente passaram dos 10-20% iniciais para valores na ordem dos 50%, diferenças estas que se têm revelado estatisticamente significativas.[62,65,72,75–78] Todavia, nos últimos anos as taxas têm-se mantido estáveis, o que parece sugerir um efeito de plateau na referenciação a cuidados paliativos.[77] Por outro lado, vários estudos, mostraram que a intervenção ocorre tardiamente.[56,67,68,72,79] Em um dos estudos, 50% dos doentes foram avaliados por cuidados paliativos 3 dias antes do processo de morte.[65]

Em Portugal, o único estudo até agora publicado mostrou que apesar de serem documentadas necessidades paliativas em 84% dos 120 doentes analisados, menos de 8% foram referenciados a cuidados paliativos.[70]

São cada vez mais os estudos a revelar o benefício da implementação de cuidados paliativos na DHCA, com questionários realizados aos profissionais de saúde da área (hepatologia e cuidados paliativos) a ressalvar esta necessidade.[49,80,81] Aliás, exemplos ainda pontuais, mas pioneiros, têm mostrado que a abordagem conjunta se traduz em ganhos globais.[82] Toda a evidência crescente levou à publicação, em 2022, das primeiras recomendações pela Associação Americana de Estudo do Fígado sobre a implementação de cuidados paliativos e gestão de sintomas nos doentes com cirrose descompensada.[83] Em 2023, foi aconselhada, pela mesma associação, a introdução de elementos de cuidados paliativos na equipa multidisciplinar de apoio às decisões terapêuticas dos doentes com CHC.[14]

c. Fatores associados à implementação de cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada e modelos de referenciação

Desde o início, uma das questões que surgiu foi perceber o *timing* para referenciação dos doentes com DHCA a cuidados paliativos. Vários estudos têm analisado os fatores que parecem estar associados à implementação de

cuidados paliativos ou referenciação para *hospice* na DHCA. Na tabela 2 pretende-se sumariar (por ordem alfabética) os fatores que em análise multivariada têm revelado dados mais consistentes e que são explorados no texto. Podemos dizer que os fatores mais vezes estudados são a idade, a presença de CHC e a situação em lista de TH. Estudos têm, de forma consistente, demonstrado que a referenciação a cuidados paliativos parece ser facilitada perante doentes com idade mais avançada[64,68,69,76,79,84–86] ou com diagnóstico de CHC.[27,64,69,70,72,75–77,79,84,85]. Possivelmente, as limitações de intervenção inerentes a uma idade mais avançada, bem como a associação mais linear de uma doença oncológica a cuidados paliativos possam explicar este desbloqueio. Em sentido contrário, a presença do doente em lista de TH parece funcionar como um entrave à referenciação a cuidados paliativos.[56,64,67,77,78,86]
Os estudos publicados por Esteban et al. e Ufere et al. já haviam sinalizado que a presença de um doente com DHCA em lista de TH reduz a taxa de concordância entre especialistas na referenciação a cuidados paliativos.[80,81]
Como descrito numa revisão bibliográfica, existem muitos poucos estudos sobre doentes com DHCA e cuidados paliativos.[87] Nos reduzidos estudos que existem, a taxa de referenciação não ultrapassa os 2%.[27,49] Em termos práticos, são raros os centros de TH que têm integração com cuidados paliativos no processo de acompanhamento: um estudo nos EUA mostrou ocorrer em apenas 2 do total de 23 centros estudados.[88]
Vários estudos têm tentado demonstrar uma relação entre o score de MELD, a mortalidade associada e a implementação de cuidados paliativos.[78,79,89,90] Contudo, os estudos não têm sido consistentes, havendo dados em sentido contrário.[65,72,75,82,86] Na realidade, existem dados a mostrar que mesmo com scores MELD baixos, até 70% destes doentes podem apresentar uma carga sintomática elevada e baixa qualidade de vida.[17]
Outras variáveis que têm sido associadas a uma maior referenciação a cuidados paliativos dos doentes com DHCA são a manutenção de consumos ativos de álcool[64,72] e hospitais de grande dimensão.[27,76,77,85,91] Este último achado pode ser explicado por uma maior disponibilização de recursos e desta forma serviços de cuidados paliativos estruturados. Outro aspeto estudado é o tipo de descompensação da DHCA, com estudos a mostrar que as formas de descompensação mais crónicas e previsíveis como ascite ou EH associam-se a

uma maior referenciação a cuidados paliativos.[64,68,77–79,85,86,90] Outros estudos muito recentes têm avaliado a implementação de cuidados paliativos nos doentes que apresentam ACLF.[92]

	Favorece referenciação	Não favorece referenciação
Consumo ativo de álcool	64,72	75,90
Dimensão do hospital	27,76,77,85,91	84
Género	91	64,72,76–79,84,90
Idade avançada	64,68,69,76,79,84–86	27,56,65,72,78,90
Presença de CHC	27,64,69,70,72,75–77,79,84,85	56,78,90
Presença em lista de TH		56,64,67,77–79,86
Score de MELD	78,79,89,90	65,72,75,82,86
Tipo de descompensação (ascite ou EH)	64,68,77–79,85,86,90	72

Tabela 2. Fatores associados à implementação de cuidados paliativos na DHCA (adaptado com base em várias referências)

Existem modelos clássicos como a *Supportive & Palliative Care Indicators Tool* (SPICT) ou a NECPAL CCOMS-ICO *Tool* que ajudam a identificar doentes com sinais de deterioração do seu estado de saúde e que desta forma beneficiam da implementação de cuidados paliativos.[93,94] No entanto, com o objetivo de auxiliar a tomada de decisão, têm sido publicados outros modelos mais focados à população com DHCA. Em 2017, um artigo publicado por Tandon et al. demonstrou que a conjugação da idade, MELD e estado funcional de Karnofsky predizia o risco de morte nos doentes com cirrose.[95] Com a criação deste modelo matemático, designado de KAM *model*, os autores advogaram a introdução dos princípios de cuidados paliativos a todos os doentes que apresentassem um *score* positivo.[95] No mesmo ano, Hudson et al. criaram uma ferramenta de prognóstico e referenciação a cuidados paliativos com base na presença de dois ou mais dos fatores avaliados: Child-Pugh C, duas ou mais admissões hospitalares por cirrose descompensada em 6 meses, manutenção de consumo ativo de álcool, ausência de condições para transplante e *status* funcional 3 ou 4 com base na escala da OMS.[96] Demonstraram que doentes que cumprissem 2 dos 5 critérios apresentavam uma taxa de mortalidade anual de 81%.[96] Em 2023, Brown et al. criaram e sugeriram a introdução da escala HELP.[97] Este modelo matemático usa como variáveis o estado funcional, a presença de ascite, EH ou PBE, encontrar-se sob técnica de substituição renal,

a presença de *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (TIPS), o valor de albumina e ter um MELD-Na ≥ 21, alegando assim a possibilidade de uma abordagem mais personalizada.[97] É relevante notar que todos estes modelos usam na base o *status* funcional do doente com DHCA, apesar do mesmo não ser avaliado na maioria dos estudos sobre fatores que parecem estar associados à implementação de cuidados paliativos. Na realidade, alguns estudos apontam que a presença de um *status* funcional frágil está associada a uma carga sintomática superior e maior risco de mortalidade nos doentes com DHCA.[44,98] Deste modo, podendo não ser um marcador de prognóstico, é sem dúvida um importante sinalizador de necessidades paliativas.

Independentemente do modelo seguido, o que os estudos têm demonstrado é que a adoção de um sistema único e reconhecido de referenciação permite incrementar a taxa de implementação de cuidados paliativos nos doentes com DHCA.[99,100]

d. Barreiras à implementação precoce de cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada

Apesar da significativa morbilidade e mortalidade justificar a integração precoce de cuidados paliativos nos doentes com DHCA, existem várias barreiras que estão descritas à implementação de cuidados paliativos e que se dividem em 3 grandes grupos: as dependentes do Sistema de Saúde, motivado sobretudo pela escassez de recursos nas equipas de cuidados paliativos; as dependentes das equipas assistenciais dos doentes com DHCA, nomeadamente a incerteza do prognóstico e receio do impacto que a referenciação a cuidados paliativos poderá condicionar no doente; as dependentes dos doentes, geralmente pelo estigma negativo associado a cuidados paliativos.[59,61,81,101,102] Na realidade, um estudo realizado por Donlan et al. concluiu que o conhecimento por parte dos doentes com DHCA em cuidados paliativos era escasso e geralmente associado a cuidados de fim de vida.[101] Neste estudo, e no estudo realizado por Abasseri et al., após ser apresentada uma definição mais contemporânea do que são cuidados paliativos, houve uma concordância quase total para a necessidade dos mesmos serem implementados precocemente no percurso de doença.[101,103]

A presença do doente em lista de TH é outro motivo de grande limitação à implementação de cuidados paliativos, com estudos a mostrar que doentes com

DHCA em lista de TH recebem uma menor qualidade de cuidados em fase avançada de doença, inclusive no processo de fim de vida.[104]

Dependentes do Sistema de Saúde	Dependentes das equipas assistenciais	Dependentes do doente
Inexistência de uma cobertura global de cuidados paliativos	Reduzida formação ou indefinição do papel dos cuidados paliativos na DHCA	Desconhecimento sobre a trajetória da doença e prognóstico
Escassez de recursos humanos nas equipas de cuidados paliativos	Tempo disponível em consulta regular	Priorização, por vezes irrealista, de opções curativas
Reduzida formação em cuidados paliativos	Dificuldade em abordar cuidados fim de vida	Associação entre cuidados paliativos e cuidados fim de vida
	Receio do impacto negativo que a referenciação a cuidados paliativos possa ter no doente em lista de TH	
	Referenciação tardia	

Tabela 3. Barreiras à implementação de cuidados paliativos na DHCA (adaptado com base nas referências[49,74,81,102,105])

e. O impacto da intervenção dos cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada

i. No doente

São vários os estudos a mostrar que a implementação de cuidados paliativos na DHCA tem um impacto positivo na melhoria sintomática dos doentes, com tradução numa maior qualidade de vida.[66,106,107] O estudo pioneiro realizado por Baumann et al. demonstrou que a referenciação a cuidados paliativos de doentes em lista de TH permitia uma melhoria sintomática dos doentes.[66] Neste estudo, os investigadores conseguiram reduzir de forma significativa alguns sintomas, como prurido, apetite e fadiga, previamente percecionados de intensidade moderada,[66] além de melhorarem a sensação de bem estar dos doentes.[66] Um estudo piloto realizado por Quinn et al. demonstrou que o acompanhamento de proximidade por especialistas em cuidados paliativos permitia o reconhecimento e estabilização precoce dos sintomas dos doentes.[108] Outro estudo realizado por Shinall et al., apesar da dificuldade de recrutamento, conseguiu demonstrar que o acompanhamento regular por cuidados paliativos aumentava o número de dias sem necessidade de internamento.[106]

Em 2023, um estudo demonstrou que os doentes com DHCA têm uma perceção errada do seu prognóstico, sendo otimistas em relação ao mesmo.[109] A discussão de Diretivas Antecipadas de Vontade (DAV) permite fornecer informação ao doente acerca da evolução expectável da doença, o esclarecimento de dúvidas e a partilha dos valores do doente.[110] Apesar de existirem dados a demonstrar abertura e vontade por parte dos doentes com DHCA na discussão de DAV, sobretudo com a equipa assistencial habitual,[111,112] a discussão das mesmas ocorre raramente e geralmente em regime intra-hospitalar e em fase aguda de descompensação,[102,110,113] sendo ainda mais rara em doentes com DHCA em lista de transplante.[114] Entre os fatores apontados como barreira na implementação de DAV, há referência ao tempo disponível em consulta.[55,102] Um estudo realizado por Lamba et al. mostrou que a implementação precoce de cuidados paliativos permitia aumentar a taxa de discussão de DAV de 2% para 38%.[115] Esta informação foi validada por estudos mais recentes, em que se confirmou o incremento de DAV em doentes com DHCA acompanhados por cuidados paliativos.[72,116] Na verdade, estudos realizados mostraram o papel dos cuidados paliativos no suporte educacional e emocional de doentes com DHCA, permitindo a construção de um plano de cuidados.[117,118] Existem já alguns exemplos publicados sobre modelos que pretendem ajudar os profissionais de saúde na comunicação de prognóstico com doentes com DHCA com base na dicotomia *Best Case/Worst Case*,[119] ou até mesmo sob a forma de informação em vídeo prestada através de plataformas digitais.[120] Na figura 1 encontra-se um modelo proposto por Sprange et al. para discussão de DAV nos doentes com cirrose de acordo com a evolução sintomática, trajetória da doença e função cognitiva mediante o risco de aparecimento de EH.[112]

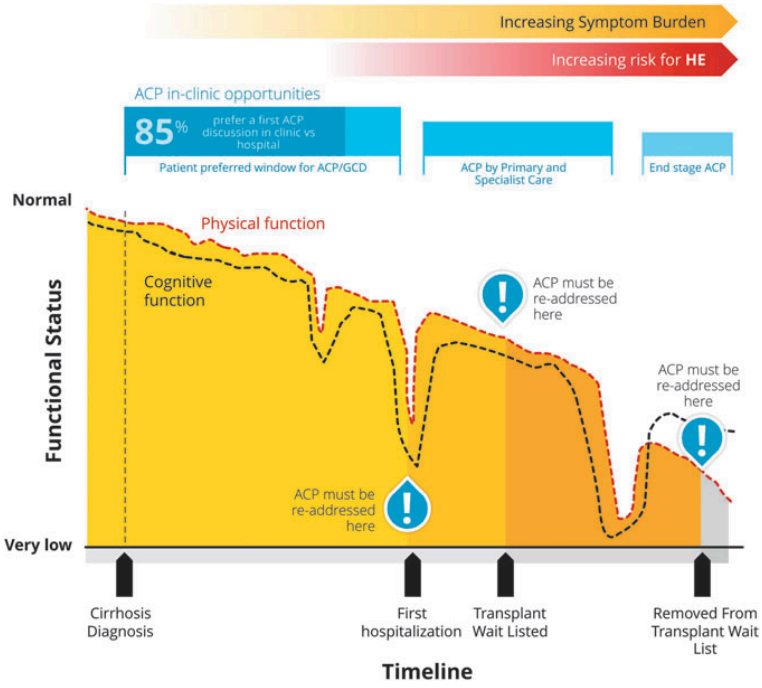


Figura 1. *Timing* proposto para discussão de diretivas antecipadas de vontade nos doentes com cirrose hepática. Adaptado de Sprange et al.[112] ACP – advance care planning; HE – hepatic encephalopathy

ii. Nos cuidadores

Vários estudos têm demonstrado o impacto negativo que a DHCA induz nos cuidadores, sobretudo o impacto psicológico e financeiro.[47,59,101,121] Alguns dos sintomas mais descritos na literatura incluem ansiedade, depressão e insónia.[122,123] Geralmente, esta carga sintomática parece estar associada ao consumo de álcool, presença de EH, gravidade da doença hepática de base, incerteza do prognóstico e hospitalizações recorrentes.[55,59,101,121] Associadamente, em caso de aparecimento de EH no doente, o familiar/cuidador será o elemento de referência na tomada de decisões. Um estudo revelou que os familiares demonstram muita dificuldade na adaptação ao processo de fim de vida,[55] sendo que a ausência de informação sobre a doença levava a que o foco geral dos familiares seja no processo curativo do TH.[117] Em muitas situações, o papel dos familiares é o de cuidador informal e repleto de incertezas[55,121,124]. Um estudo demonstrou que a existência de um apoio regular ao doente permitia melhorar a qualidade de vida do cuidador informal.[107] Muitas das intervenções passam pela educação para a saúde e capacitação do cuidador, no sentido de gestão do esquema terapêutico e sinais de alerta, uma necessidade reconhecida pelos cuidadores.[121]

iii. No sistema de saúde

Shinall et al. conseguiram demonstrar que a intervenção regular por cuidados paliativos após alta traduziu-se numa redução das taxas de readmissão hospitalares e maior número de dias extra-hospitalares.[106] Estes dados têm sido suportados por outros estudos que mostraram uma redução significativa na taxa de readmissões hospitalares, tanto a 30 como a 90 dias,[64,84,85,125] sinalizando, ainda, que a referenciação a cuidados paliativos se traduz numa redução do tempo médio de internamento,[27,64,73,85,116] e num incremento de referenciação a estruturas de continuidade de cuidados, como estruturas residenciais para idosos ou *hospice*.[72,73,78,84,113,116]

Vários estudos têm, também, conseguido demonstrar que a implementação de cuidados paliativos se traduz numa redução direta de custos em saúde, alguns dos quais na ordem dos 50%,[27,64,67,72,77] seja através de uma redução da realização de meios auxiliares de diagnóstico[27,72,77] ou de uma alocação de recursos mais adequada, reduzindo, por exemplo, as taxas de internamento em unidades de cuidados intensivos, através de uma definição prévia do limite de intervenção.[78,125]

Em Portugal, os dados publicados sobre o impacto da intervenção por cuidados paliativos na DHCA são inexistentes. Apesar do Plano Estratégico para o Desenvolvimento dos cuidados paliativos reconhecer uma cobertura nacional no apoio hospitalar por cuidados paliativos.[42] O mesmo identifica uma escassez de recursos humanos nas equipas, o que limita a implementação precoce de cuidados paliativos sobretudo nas doenças não oncológicas, assim como uma reduzida integração de cuidados com o apoio na comunidade.[42] Sendo necessário perceber se o novo modelo de serviço integrado de cuidados paliativos poderá expressar uma maior eficiência.

4. Lacunas no conhecimento

Um artigo publicado em 2021 por Patel et al. discriminava um conjunto de questões a merecer análise, nomeadamente:[126]

- Perceber qual a melhor estratégia terapêutica para controlar os sintomas dos doentes com DHCA;

- Avaliar que prioridades eram dadas pelos familiares/cuidadores na gestão dos doentes com DHCA;
- Determinar qual o melhor modelo para a integração regular dos cuidados paliativos na avaliação de rotina de doentes com cirrose hepática.

Atualmente, encontra-se em curso o estudo, PAL-LIVER, que pretende avaliar se a implementação de cuidados paliativos através de hepatologistas com treino em cuidados paliativos terá diferenças em relação ao apoio por consultoria de cuidados paliativos.[127]

Reconhecendo que são poucos os dados Europeus e que as informações sobre o apoio domiciliário de cuidados paliativos nos doentes com DHCA são escassos. Assim como a necessidade de perceber a real relação entre o MELD e a carga sintomática dos doentes com DHCA. E à falta de dados sobre os sintomas apresentados pelos doentes com DHCA, o estudo publicado por Peng et al. mostra que na maioria dos estudos foram apenas registados 1 ou 2 sintomas nos doentes com DHCA.[45] Verifica-se a importância de se investigar certas questões:

- Será o comportamento das equipas médicas europeias na abordagem dos doentes com DHCA semelhante ao descrito nos estudos dos EUA?
- Existe uma relação temporal entre o MELD, o fenótipo de doença e a carga sintomática dos doentes com DHCA?
- Será benéfica e possível a introdução de um questionário sobre sintomas, como por exemplo a escala sintomática *Edmonton Symptom Assessment Scale* (ESAS), na avaliação de rotina dos doentes com DHCA?[128]
- Serão os benefícios gerais, descritos na literatura, da implementação de apoio domiciliário por cuidados paliativos semelhantes na população com DHCA?[129]

Com a exploração destas questões espera-se demonstrar o impacto positivo da intervenção por cuidados paliativos na DHCA, melhorar a qualidade de vida dos doentes com DHCA e contribuir para aperfeiçoar a prestação global de cuidados.

II – Objetivos

Com base nas lacunas descritas na introdução, os objetivos desta tese foram:

- Analisar o modo de atuação e interação entre as equipas médicas de hepatologia e de cuidados paliativos, avaliando o grau de concordância sobre que doentes com DHCA devem ser avaliados por cuidados paliativos;
- Investigar qual a intervenção dos cuidados paliativos na DHCA, nos últimos anos, em vários centros médicos Portugueses e identificar que fatores estão associados à implementação de cuidados paliativos na DHCA;
- Estudar que benefícios podem existir da implementação de apoio domiciliário por cuidados paliativos nos doentes com DHCA;
- Avaliar de que forma a evolução natural da DHCA se relaciona com a carga sintomática dos doentes com DHCA, nomeadamente se existe relação entre o MELD, o fenótipo de doença e a carga de sintomas e qual o impacto dos cuidados paliativos na melhoria destes sintomas.

1. Hipóteses da tese e objetivos específicos

Para alcançar os objetivos previamente descritos, foram definidas as seguintes hipóteses orientadoras e objetivos específicos:

Hipótese 1 – Não existe concordância entre as equipas médicas de hepatologia e de cuidados paliativos em relação às situações ou fase de doença em que devam ser implementados cuidados paliativos na DHCA.
Objetivo 1: Compreender as perspetivas dos médicos de hepatologia e de cuidados paliativos sobre a implementação de cuidados paliativos na DHCA;
Objetivo 2: Analisar a concordância entre médicos hepatologistas e paliativistas sobre cenários clínicos que beneficiam da intervenção por cuidados paliativos.

Hipótese 2 – Em Portugal, a taxa de referenciação a cuidados paliativos de doentes com DHCA é reduzida, tardia e na presença de um MELD elevado ou de CHC.

Objetivo 3: Determinar a taxa de referenciação para cuidados paliativos de doentes com DHCA que faleceram por progressão da doença hepática;
Objetivo 4: Identificar que fatores do doente ou da doença se relacionam com a referenciação a cuidados paliativos.

Hipótese 3 – A implementação domiciliária de cuidados paliativos na DHCA é diminuta, mas tem benefícios para o doente e sistema de saúde.
Objetivo 5: Determinar que preditores do doente ou da doença se relacionam com o acompanhamento domiciliário por cuidados paliativos;
Objetivo 6: Estudar o impacto da implementação de cuidados paliativos domiciliários na DHCA.

Hipótese 4 – A carga sintomática dos doentes com DHCA relaciona-se com o valor de MELD e com o fenótipo de doença.
Objetivo 7: Analisar a correlação entre o MELD-Na e o fenótipo de doença na carga sintomática dos doentes com DHCA;
Objetivo 8: Determinar o impacto da implementação de cuidados paliativos na carga sintomática dos doentes com DHCA.

III – Métodos

1. Desenho de estudo e participantes

Para implementação do projeto de investigação, foram desenvolvidas e conduzidas 4 análises independentes que usaram desenhos de estudo diversos e que se passam a discriminar.

Estudo 1 – Realidade das equipas médicas de hepatologia e de cuidados paliativos para a implementação de cuidados paliativos na DHCA

a) Tipo de Estudo: Estudo transversal.

b) População: Médicos de cuidados paliativos inscritos: na Associação Portuguesa de Cuidados Paliativos, no Núcleo de Medicina Paliativa da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna ou no Colégio da Competência em Medicina Paliativa da Ordem dos Médicos. Médicos de hepatologia inscritos na Associação Portuguesa de Estudo do Fígado ou no Núcleo de Estudos de Doenças do Fígado da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (população alvo estimada de 450 médicos).

c) Amostra: Não probabilística. Foi pedida autorização para divulgação, através da rede de e-mail dos associados da Associação Portuguesa de Cuidados Paliativos, do Núcleo de Medicina Paliativa ou do Núcleo de Estudos de Doenças do Fígado da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, da Associação Portuguesa de Estudo do Fígado e do Colégio da Competência em Medicina Paliativa da Ordem dos Médicos, de um questionário criado na plataforma online *SurveyMonkey®*.

d) Instrumento de recolha de dados: Foi desenvolvido um questionário no âmbito deste estudo [Doc.3] através da plataforma online *SurveyMonkey®*. O questionário foi anónimo, não tendo sido realizada colheita de nenhuma informação pessoal ou de dados que permitissem a sua identificação, nem concebido nenhum incentivo para realização do questionário. Antes de iniciarem o preenchimento do questionário foi apresentada a Informação ao Participante, com consentimento informado associado.

As questões realizadas relacionaram-se com caracterização da população: idade e género; caracterização clínica: especialidade médica, área de trabalho especifica cuidados paliativos vs. hepatologia, anos de prática clinica, região de trabalho, nível de formação em cuidados paliativos ou hepatologia; papel e recetividade para cuidados paliativos: grau de envolvimento e referenciação; análise da referenciação perante oito cenários clínicos hipotéticos [Doc.3]. O mesmo foi criado mediante adaptação de estudos previamente realizados.[49,55,80,81,102]

Foi realizado um teste piloto com 5 hepatologistas e 4 médicos de cuidados paliativos e uma análise de conteúdo para melhorar o questionário e garantir sua validade, legibilidade e aceitabilidade. Cinco perguntas foram modificadas com base nas respostas dos médicos, principalmente por linguagem ambígua. Uma pergunta foi eliminada devido à sua natureza repetitiva. Foram criadas questões para resposta com base na escala de 5 pontos de Likert, bem como questões para resposta dicotómica de sim vs. não.

Estudo 2 – Cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada. Estudo retrospetivo multicêntrico da atuação clínica nos últimos 3 anos

a) Tipo de Estudo: Estudo de coorte retrospetivo.

b) População: Todos os doentes com DHCA que faleceram entre 2017 e 2019 (o ano de 2020 foi excluído de forma a não haver interferência da pandemia por *Coronavirus disease* 2019 (COVID-19)) em 3 centros hospitalares da zona norte de Portugal. A escolha destes locais teve por base a existência simultânea em todos de serviços estruturados de hepatologia e de cuidados paliativos, mas com tipologias diferentes: um centro universitário com uma unidade de transplante de fígado, um hospital distrital com uma unidade de hepatologia estabelecida e uma unidade de saúde local com uma equipa de cuidados paliativos estruturada.

c) Amostra: Amostra de conveniência com identificação, através do processo clínico eletrónico, de todos os doentes dos centros analisados com códigos de cirrose, doença hepática crónica e indicadores de descompensação hepática, com base na *9Th International Classification of Diseases-Clinical Modification*. Os critérios de exclusão foram: 1) doentes com menos de 18 anos; 2) doentes falecidos de insuficiência hepática aguda ou após TH; 3) doentes com DHCA, mas que faleceram de uma causa não relacionada com a evolução clínica da

DHCA. Esses critérios visaram minimizar o viés de seleção e capturar um amplo espectro de doentes.

d) Instrumento de recolha de dados: Criada uma base de dados anonimizada, partilhada pelos investigadores e protegida com palavra-passe através do software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS®) para Mac, versão 26.0 (SPSS®, Chicago, IL, EUA). Para esta base foram colhidos pelos investigadores dados do processo clínico relativos aos doentes: idade, sexo, índice de comorbilidade de Charlson,[130] e escala de funcionalidade de Karnofsky,[131] e variáveis específicas de doença hepática, tais como: a etiologia da doença hepática, complicações da doença hepática e gravidade da doença com base no score de MELD-Na ou de Child-Pugh. O CHC foi classificado com base no sistema BCLC. Assim como avaliação por cuidados paliativos, tempo entre intervenção e data de óbito.

Estudo 3 – Cuidados paliativos domiciliários na doença hepática crónica avançada. Análise dos fatores e resultados associados à implementação domiciliária de cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada

a) Tipo de Estudo: Estudo de coorte retrospetivo.

b) População: Todos os doentes com DHCA acompanhados entre 1 de janeiro de 2017 e 31 de dezembro de 2022 por uma equipa de cuidados paliativos de uma unidade local de saúde no norte do país. A escolha desta equipa prendeu-se com o fato de ser uma unidade com cuidados paliativos integrados (apoio hospitalar e domiciliário), com uma população de referência de 170.000 utentes.

c) Amostra: Amostra de conveniência, com identificação, através do processo clínico eletrónico, todos os doentes com códigos de cirrose, doença hepática crónica e indicadores de descompensação hepática, com base na *9Th International Classification of Diseases-Clinical Modification*. Os critérios de exclusão foram: 1) doentes com menos de 18 anos; 2) doentes falecidos de insuficiência hepática aguda; 3) doentes com DHCA, mas que faleceram de uma causa não relacionada com a evolução clínica da DHCA. Esses critérios visaram minimizar o viés de seleção e capturar um amplo espectro de doentes. Após excluir os doentes com DHCA que morreram de causa não relacionada com a evolução da DHCA e os doentes com dados ausentes (4%, n = 3), a população em estudo foi categorizada em duas coortes: doentes com DHCA que receberam

cuidados paliativos domiciliários (coorte de cuidados paliativos domiciliários) e os doentes que não receberam apoio domiciliário por cuidados paliativos (coorte sem cuidados paliativos domiciliários).

d) Instrumento de recolha de dados: Foi criada uma base de dados anonimizada e protegida com palavra-passe, através do software SPSS® para Mac, versão 26.0. Para esta base foi colhido pelo investigador dados do processo clínico relativos aos doentes: idade, sexo e escala de funcionalidade de Karnofsky,[131] e variáveis específicas de doença hepática, tais como: a etiologia da doença hepática, as complicações da doença hepática e a gravidade da doença hepática com base no score de MELD-Na ou de Child-Pugh. Avaliados, ainda, a taxa de morte no domicílio dos doentes com DHCA e o número de episódios de urgência e de internamento.

Estudo 4 – Estudo MELD-ESAS. Avaliação da carga sintomática de doentes com doença hepática crónica avançada. O papel dos cuidados paliativos na melhoria dos sintomas e a correlação com o *Model for End-Stage Liver Disease-Sodium* (MELD-Na) e fenótipo clínico.

a) Tipo de Estudo: Estudo observacional prospetivo.

b) População: Todos os doentes com diagnóstico de cirrose hepática que entre 1 de janeiro e 31 de outubro de 2024 apresentaram uma primeira descompensação ou diagnóstico de CHC em estadio C ou D do BCLC.

c) Amostra: Não probabilística por conveniência. Os doentes potencialmente elegíveis foram contactados pela equipa do estudo, apresentada a Informação ao Participante e obtido consentimento informado [Doc.4]. Os critérios de exclusão foram: 1) doentes com menos de 18 anos; 2) doentes com doença hepática crónica, mas que morreram por uma causa não relacionada com a evolução da doença hepática crónica; 3) presença de uma doença oncológica não carcinoma hepatocelular; 4) presença de encefalopatia hepática persistente não controlada, perturbação psiquiátrica, demência ou outro défice cognitivo que impeça a capacidade de prestar consentimento informado. Entre janeiro e outubro de 2024, 49 doentes foram abordados e 5 excluídos (10,2%; 2 doentes recusaram participar, 1 doente desistiu do estudo e 2 doentes desenvolveram cancro não hepático durante o seguimento). Um total de 44 doentes foram incluídos e categorizados em duas coortes: doentes que foram referenciados a

cuidados paliativos (coorte de cuidados paliativos) e doentes que receberam os cuidados habituais de hepatologia (coorte de hepatologia). A decisão de orientação para cuidados paliativos foi feita de forma independente pelo médico assistente dos participantes do estudo e sem interferência da equipa do estudo.
d) Instrumento de recolha de dados: Foi criada uma base de dados anonimizada, partilhada pelos investigadores e protegida com palavra-passe, através do software SPSS® para Mac, versão 26.0. De forma a garantir o anonimato e não duplicação de dados foi atribuído um código alfanumérico (primeiras consoantes do nome completo do doente e número de entrada no estudo) aos participantes do estudo, cuja codificação estava apenas na posse do investigador principal. Na base de dados foram registados do registo médico eletrónico, nos 2 momentos de avaliação, as características clínicas, incluindo etiologia da doença hepática (álcool; MASLD; hepatite viral B ou C; ou outras), complicações de cirrose (ascite, EH, hemorragia por varizes esofágicas), gravidade da doença hepática com base no score de MELD-Na ou de Child-Pugh e as comorbilidades clínicas através do índice de comorbilidade de Charlson.[130] Foi avaliada a carga de sintomas dos doentes com DHCA através da escala revista da ESAS (ESAS-r).[128,132] Esta escala mede a gravidade de nove sintomas comuns que os doentes com doença avançada apresentam (dor, cansaço, náuseas, depressão, ansiedade, sonolência, apetite, sensação de bem-estar e dispneia), com a opção de adicionar um décimo sintoma específico. Foi, ainda, decidido pela equipa a inclusão de cãibras e prurido, descritos como muito prevalentes em doentes com DHCA.[45] Cada sintoma no momento da avaliação foi classificado através de uma escala numérica que varia de 0 a 10 (0 refletindo ausência do sintoma; 10, a pior gravidade possível). O uso desta escala prendeu-se não só pelo seu uso recorrente entre as equipas de cuidados paliativos, mas também por existirem estudos a demonstrarem a sua aplicabilidade nos doentes com DHCA.[133]
Foram realizados 2 momentos de avaliação para cada doente: para os doentes que receberam cuidados paliativos foram registados os sintomas à avaliação inicial pela equipa de cuidados paliativos e 5 dias após a intervenção da equipa; para os doentes que receberam os cuidados habituais de hepatologia foram registados os sintomas 1 mês após a descompensação inicial e 3 meses após.

2. Análise estatística

As correlações clínicas e análises estatísticas foram realizadas com o software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS®) para Mac, versão 26.0 (SPSS®, Chicago, IL, EUA), conforme descrito com maior detalhe na seção **IV. Resultados**.

3. Ética

O projeto global de investigação foi aprovado pela comissão de ética da Unidade Local de Saúde de Matosinhos ((ULSM); 131/CES/JAS) [Doc.5]. O estudo 2 foi também aprovado pelas comissões de ética dos hospitais referentes: Centro Hospitalar Universitário do Porto (2021.351;284-DEFI/299-CE) [Doc.6] e Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro (3335/CE) [Doc.7].

Nos estudos 1 e 4, todos os sujeitos forneceram consentimento informado de participação e não receberam qualquer remuneração pela participação no estudo. O estudo 4 foi registado no ClinicalTrials.gov com o número de identificação NCT06181474.

IV – Resultados

Sumário dos principais resultados

Estudo	Objetivo	Principais Resultados
1	1) Compreender as perspetivas dos médicos de hepatologia e de cuidados paliativos sobre a implementação de cuidados paliativos na DHCA	• 97,6% dos médicos consideram importante a formação em cuidados paliativos de forma a abordar adequadamente os doentes com DHCA. • 78,9% consideram que o envolvimento de cuidados paliativos na DHCA é ocasional ou raro.
1	2) Analisar a concordância entre médicos hepatologistas e paliativistas sobre cenários clínicos que beneficiam da intervenção por cuidados paliativos	• Existe um grande consenso na referenciação a cuidados paliativos perante cenários de terminalidade ou de exclusão de lista de TH. • A taxa de consenso entre clínicos reduz-se nas fases iniciais da doença ou quando o doente se encontra em lista de TH. • Nos cenários clínicos de menor consenso, a área de atividade e tempo de atividade parecem influenciar a referenciação a cuidados paliativos, com médicos de cuidados paliativos ou com menos de 10 anos de atividade a serem mais favoráveis à referenciação.
2	3) Determinar a taxa de referenciação para cuidados paliativos de doentes com DHCA que faleceram por progressão da doença hepática	• A taxa global de referenciação a cuidados paliativos nos doentes com DHCA foi de 29,9%, com uma tendência de incremento anual para valores já próximos ao descrito na literatura internacional. • 50% da população foi referenciada 6,5 dias antes do falecimento.
2	4) Identificar que fatores do doente ou da doença se relacionam com a referenciação a cuidados paliativos	• Na análise <u>univariada</u>, fatores como idade, género, comorbilidades, *status* funcional, tipo de descompensação da DHCA e presença de CHC parecem influenciar a referenciação a cuidados paliativos. • Não foi documentada diferença no MELD-Na entre a população com DHCA avaliada por cuidados paliativos e não avaliada [19,28 ± 6,60 vs. 19,90 ± 5,78 (T = -0,664; p = 0,507)]. • Na análise <u>multivariada</u>, a presença de CHC e uma redução na escala de funcionalidade de Karnofsky mantiveram-se como fatores independentes de referenciação a cuidados paliativos.
3	5) Determinar preditores do doente ou da doença que se relacionam com o acompanhamento domiciliário por cuidados paliativos	• 44% da população com DHCA referenciada foi acompanhada por cuidados paliativos no domicílio e 33,3% acabou por falecer no domicílio. • Fatores como idade, tempo de acompanhamento pela equipa de cuidados paliativos, tipo de descompensação da DHCA e presença de CHC parecem influenciar o acompanhamento domiciliário por cuidados paliativos. • Não foi documentada diferença no MELD-Na entre a população com acompanhamento domiciliário por cuidados paliativos vs. acompanhamento intra-

		hospitalar [17,45 ± 5,37 vs. 19,79 ± 6,35 (T = −1,687; p = 0,096)].
3	6) Estudar o impacto da implementação de cuidados paliativos domiciliários na DHCA.	• O início de acompanhamento domiciliário por cuidados paliativos nos doentes com DHCA traduziu-se em: ⇒ Redução do número de episódio de urgência: 2,61 ± 1,71 vs. 1,06 ± 1,48 (T = 4,507; p = 0,000). ⇒ Tendência para redução do número de internamentos 0,94 ± 0,90 vs. 0,58 ± 0,75 (T = 1,926; p = 0,063). ⇒ Aumento da probabilidade de morte no domicílio: 66,7% vs. 33,3% (χ^2 = 29,464; p = 0,000).
4	7) Analisar a carga sintomática dos doentes com DHCA e a correlação com o MELD-Na e fenótipo clínico.	• Documentou-se uma prevalência superior a 30% em 4 sintomas: astenia (77,3%), dor (43,2%), anorexia (43,2%) e sonolência (34,1%). • Há diferença na prevalência de sintomas nos doentes referenciados a cuidados paliativos, com taxas de 82,6% para astenia, 65,2% para dor e 56,6% para anorexia. • O MELD-Na era semelhante em ambas as populações [20,43±1,43 vs. 16,81±1,31 (t=1,853; p=0,071)]. • A prevalência do fenótipo cirrose descompensada instável foi superior nos doentes em cuidados paliativos [60,9% vs. 28,6%, F=5,752; p=0,043]. • Confirmamos existirem outras diferenças entre as populações avaliadas como idade, escala funcional e prevalência de CHC, o que pode influenciar a carga sintomática.
4	8) Determinar o impacto da implementação de cuidados paliativos nos sintomas dos doentes com DHCA.	• A implementação de cuidados paliativos nesta população com DHCA mostrou: ⇒ Uma tendência para a redução na prevalência de sintomas após intervenção: dor 65,2% vs. 56,5% (p=0,344), anorexia 56,6% vs. 47,8% (p=0,313) e dispneia 26,1% vs. 21,7% (p=0,500). ⇒ Redução da prevalência dos sintomas de moderada a alta intensidade: astenia 100% vs. 84,2% (p<0,001) e dor 86,7% vs. 23,1% (p=0.008).

Tabela 4. Sumário dos principais resultados

Artigo 1 – Palliative care and end stage liver disease: A survey study comparing perspectives of hepatology and palliative care physicians and clinical scenarios that could require palliative care intervention

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology 48 (2024) 102416

Contents lists available at ScienceDirect

Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinre

Original article

Palliative care and end stage liver disease: A survey study comparing perspectives of hepatology and palliative care physicians and clinical scenarios that could require palliative care intervention

Hugo M Oliveira [a,b,*], José Presa Ramos [c], Francisca Rego [a], Rui Nunes [a]

[a] Department of Social Sciences and Health, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal
[b] Palliative Care Unit, Matosinhos Local Health Unit, Matosinhos, Portugal
[c] Hepatology Unit of Internal Medicine Department, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

ARTICLE INFO

Keywords:
Palliative care
End stage liver disease
Hospice
Liver cirrhosis

ABSTRACT

Background and aims: The prevalence and mortality of chronic liver disease has risen significantly. In end stage liver disease (ESLD) the survival of patients is approximately 2 years. Despite the poor prognosis and high symptom burden of these patients, integration of palliative care is reduced. We aim to analyze the agreement between palliative care and hepatology physicians of clinical scenarios that could require palliative care intervention.

Methods: A cross-sectional study was conducted. Palliative care and hepatology physicians were surveyed. Using a five-point Likert scale, their perceptions of palliative care in ESLD were rated. Their agreement in clinical scenarios that could require palliative care intervention were evaluated. Analyses were conducted to assess any differences by primary role (hepatology vs. palliative care) and length of practice (<10 years vs. 10 years).

Results: A total of 123 responses were obtained: 52% from palliative care and 48% from hepatology. The majority (66.7%) work in the field for up to ten years. There was a great consensus in 4 of the 8 clinical scenarios. In scenarios with less consensus, the area of activity and length of practice influence the reliance of physicians on palliative care. Involvement of palliative care in ESLD was considered "rare" by 30% and 61% consider difficult to predict the prognosis. More than 90% support medical training in both areas of activity.

Conclusion: The current involvement of palliative care is considered low, but there are clinical conditions that reveal a clear consensus and there's a unanimous view of the relevance of training.

Introduction

The prevalence and mortality of chronic liver disease has risen significantly worldwide in the last decades [1,2]. Typically, chronic liver disease progresses from a compensated phase to the emergence of one or more complications associated with cirrhosis, such as ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, gastrointestinal bleeding, hepatorenal syndrome and hepatopulmonary syndrome, a phase designated as end stage liver disease (ESLD) [3]. The survival of patients with ESLD is approximately two years, and the appearance of hepatocarcinoma can accelerate the course of the disease and worsen the prognosis [3]. In ESLD, liver transplantation is the only curative treatment. However, the scarcity of organs determines that only a small number of patients has access to this therapeutic strategy [4].

Palliative care is a specialized medical care that addresses the physical, spiritual, and psychosocial needs of patients with serious illness and their caregivers [5]. The benefits of palliative care are recognized worldwide and can be provided at any stage of a serious illness. Despite the poor prognosis associated with ESLD and the high symptom burden of these patients, most studies show that the integration of palliative care in ESLD is low and restricted, usually after exclusion from the liver transplantation list or on the last days of life [6–8]. Recent studies have shown the benefit of palliative care intervention in the symptomatic improvement of patients with ESLD, even on an active liver transplantation list [9–11]. In addition to symptomatic control, the comprehensive person-centered approach of palliative care

Abbreviation: ESLD, End stage liver disease.

* Corresponding author.
E-mail address: hugo.oliveira@ulsm.min-saude.pt (H.M. Oliveira).

https://doi.org/10.1016/j.clinre.2024.102416

Available online 8 July 2024
2210-7401/© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

teams has been studied in ESLD. In fact, studies have shown the benefit of facilitating timely discussion of the care plan and treatment goals [12], which are rarely discussed in ESLD patients [13,14]; and supporting caregivers, who carry a high physical and psychological burden [15]. This evolution led to scientific societies highlighting this topic, with the publication, in 2022, of the first guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases on symptomatic control of decompensated cirrhosis [16].

Nevertheless, several studies show the presence of barriers to early integration of palliative care in ESLD such as: patients' misperception of palliative care, which continues to be regarded as synonymous with end-of-life; the emphasis of assistant physicians on a curative approach; and the reduced number of palliative care physicians [12,17,18].

In Portugal, hepatology and palliative care are subspecialties, recognized by the Portuguese medical association, based on theoretical and practical medical experience. A previous study in Portugal showed that palliative care is underused for patients with ESLD [19]. Wondering whether this reality has changed over the last few years, as well as whether there is a divergent opinion between hepatology and palliative care physicians. We decided to implement this study, which aims to understand the perspectives of hepatology and palliative physicians on the implementation of palliative care in chronic liver disease, and analyze the agreement between hepatology and palliative physicians of clinical scenarios that could require palliative care intervention.

Materials and methods

Study population

Using the Portuguese Internal Medicine Society, the Portuguese Association for the Study of the Liver and the Portuguese Palliative Care Association membership directory, we invited all physicians who work on hepatology or palliative care to participate in the survey (estimated target population of 450 physicians).

Survey administration

The survey was carried out between November 2021 and April 2022, developed for the purpose of this study. Physicians were invited by email to participate in an anonymous, password-protected web-based survey tool (SurveyMonkey, Palo Alto, CA). No monetary incentives were provided, two reminder e-mails were sent and informed consent was waived.

Survey instrument

The survey included 3 screening questions to confirm study eligibility as well as items adapted from prior questionnaires designed to explore physicians' perspectives of palliative care and ESLD [18,20,21]. The survey items were revised and adapted to ask specifically about the perspectives of palliative care in ESLD and clinical scenarios. The survey was designed to measure the following domains: demographics and clinical practice characteristics; perspectives of palliative care in ESLD; clinical scenarios that would require palliative care intervention. For the clinical scenarios the responses were "yes/no"; for items on perspectives of palliative care in ESLD, physicians were asked to rank each item on a 5-point Likert-type.

A pilot testing of the survey was performed with 5 hepatologists and 4 palliative care physicians and a content analysis was conducted to refine the questionnaire and ensure its content validity, readability and acceptability. Five questions were modified based on physicians' responses, primarily by clarifying ambiguous language. One question was eliminated due to its repetitive nature.

The study protocol followed the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the ethical commission of Matosinhos Local Health Unity (131/CES/JAS).

Statistical analysis

Data were downloaded directly from the online survey software into Excel spreadsheets and subsequently exported to the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 26) to be analyzed.

Participants' responses to the survey were compiled using descriptive statistics, including means and standard deviations for quantitative variables and counts and proportions for categorical variables. Additional analyses were conducted to assess any differences in responses to clinical scenarios that would require palliative care intervention by primary role (hepatology vs. palliative care) and length of practice (<10 years vs. 10 years), using the chi-square test, or Fisher's exact test when the conditions for applicability of the former were not met. A P value of <0,05 was considered to be statistically significant.

Results

Physicians' characteristics

A total of 123 physicians responded to the questionnaire (response rate of 27,3%; 64/150 palliative care physicians and 59/300 hepatology physicians), 72,4% ($n = 89$) being female. The mean age of the sample was 46,63 years, presenting a standard deviation of 10,93 years. Around half (52,0%, $n = 64$) defined their area of activity as palliative care and the remainder as hepatology (48,0%, $n = 59$). Half of the physicians work in the north of the country, 66,7% ($n = 82$) have been acting in the medical field for up to ten years; 50,4% ($n = 62$) have intermediate/advanced training in palliative care and 44,7% ($n = 55$) have the same level of training in hepatology (Table 1).

Physicians' perspectives of palliative care in ESLD

More than half of physicians, 61,0% ($n = 75$) consider difficult to predict the prognosis in patients with ESLD, which is an obstacle

Table 1
Sociodemographic characteristics of the sample (N=123).

		n	%
Gender	Feminine	89	72,4
	Masculine	34	27,6
Age	Up to 35 years	40	32,5
	From 36 to 45 years	39	31,7
	From 46 to 55 years	19	15,4
	Over 55 years	25	20,3
	Minimum =29; Maximum =72; $\overline{X} = 43{,}63$, s=10,931		
Area of activity	Palliative care	64	52,0
	Hepatology	59	48,0
Portuguese working region	Center	20	20,0
	Lisbon and Tagus Valley	27	22,0
	North	62	50,4
	South and Islands	14	11,4
Length of practice	Up to 5 years	49	39,8
	from 6 to 10 years	33	26,8
	from 11 to 15 years	21	17,1
	over 15 years	20	16,3
	Minimum=1; Maximum=40; $\overline{X} = 9{,}73$, s=8,288		
Palliative care training	Basic training	23	18,7
	Intermediate training	22	17,9
	Advanced training	40	32,6
	Without training	38	30,9
Hepatology training	Basic training	21	17,1
	Intermediate training	40	32,5
	Advanced training	15	12,2
	Without training	47	38,2

$\overline{X}$ – mean; s – standard deviation.

highlighted mainly by physicians working in palliative care (χ2=19,803; $p < 0{,}001$; OR=2909). The involvement of palliative care in ESLD was considered "occasional" by 48,0% ($n = 59$) of the clinicians, and "rare" by 30,9% ($n = 38$). When asked about how often they refer or receive patients with ESLD to palliative care, 51,2% ($n = 63$) answered "sometimes", and 32,5% ($n = 40$) "rarely" (Table 2). The majority, 90,2% ($n = 111$), argued that basic training in hepatology for those working in palliative care should be promoted. Also 97,6% ($n = 120$) advocated the importance of basic training in palliative care for those working in hepatology (Table 3).

Clinical scenarios that could require palliative care intervention

Almost all (99,2%; $n = 119$) of the physicians stated that *"all patients with end stage liver disease in the terminal phase of the disease"* should be referred to palliative care teams. The following stand out as scenarios with great consensus: *"All patients with hepatocellular carcinoma at BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) stage C or D"*, with 93,3% ($n = 112$) of responses; *"All patients with hepatocellular carcinoma excluded from the liver transplant list"*, with 79,2% ($n = 95$) of physicians indicating this scenario; and *"All patients with end stage liver disease excluded from the liver transplant list"*, mentioned by 78,3% ($n = 94$). In the remaining clinical scenarios, a lower consensus rate was obtained, especially in the *"All patients with chronic liver disease"* scenario, with a positive rate of only 15% ($n = 18$) (Table 4).

In the scenarios with less consensus, the variables "area of activity" and "length of practice" influence the reliance on palliative care, with physicians in the field of palliative care and with length of practice up to 10 years presenting higher chances of resorting to palliative care in the scenario under analysis (Table 5).

Discussion

In this study, hepatology and palliative care physicians were asked about specific clinical conditions. In scenarios that describe the presence of terminal illness or exclusion from the transplant list, there is great consensus on referral to palliative care. In clinical scenarios with a lower consensus rate, physicians with less than 10 years of activity and palliative care physicians were more open to referral to palliative care. Both physicians considered that involvement or referral to palliative care in ESLD is low, but they are greatly open to joint training programs.

Table 3
Hepatology and palliative care physicians' opinion on training.

Should basic training in hepatology for those working in palliative care be promoted?				
TA	A	NAND	D	TD
45 (36,6%)	66 (53,7%)	11 (8,9%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Should basic training in palliative care for those working in hepatology be promoted?				
TA	A	NAND	D	TD
83 (67,5%)	37 (30,1%)	3 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

TA– Totally agree; A– Agree; NAND – Neither agree nor disagree; D – Disagree; TD – Totally disagree.

Table 4
Hepatology and palliative care physicians' opinion on clinical scenarios in which patients with liver disease should be referred to palliative care teams.

Clinical scenario	Positive answers	
	n	%
All patients with chronic liver disease	18	15,0%
All patients with chronic liver disease after a first episode of decompensation	50	41,7%
All patients with end stage liver disease excluded from the liver transplant list	94	78,3%
All patients with end stage liver disease, regardless of their status on the liver transplant list	70	58,3%
All patients with end stage liver disease in the terminal stage of the disease	119	99,2%
All patients with hepatocellular carcinoma excluded from the liver transplant list	95	79,2%
All patients with hepatocellular carcinoma, regardless of stage or status on the liver transplant list	56	46,7%
All patients with BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) stage C or D hepatocellular carcinoma.	112	93,3%

This study simultaneously evaluates the perspectives of hepatology and palliative care physicians on the implementation of palliative care in ESLD, being one of the few to use this methodology [21], and the first study of its kind in Europe, with the remainder being restricted to the United States [18,20]. This study highlights the current reality of involvement or referral to palliative care in ESLD, with more than 30% considering it rare. This is in line with studies that have demonstrated a

Table 2
Hepatology and palliative care physicians' perspectives on end stage liver disease and palliative care involvement.

Indicate how difficult it is to predict the prognosis in patients with end stage liver disease					
Very easy	Easy	Neither easy nor difficult	Difficult	Very difficult	
2 (1,6%)	19 (15,4%)	27 (22,0%)	63 (51,2%)	12 (9,8%)	
What is your perception of the involvement of palliative care in end stage liver disease?					
Very frequent	Frequent	Occasional	Rare	Very rare	
4 (3,3%)	22 (17,9%)	59 (48,0%)	27 (22,0%)	11 (8,9%)	
How often do you refer or receive patients with end stage liver disease to palliative care?					
Always	Very often	Sometimes	Rarely	Never	
1 (0,8%)	17 (13,8%)	63 (51,2%)	40 (32,5%)	2 (1,6%)	

		Area of Activity					
		Palliative care of (rf %)	Hepatology of (rf %)	Total of (rf %)	χ^2 (*p*)	*Odds Ratio*	CI (95%) *Odds Ratio*
Difficulty in predicting the prognosis	**Easy**	3 (4,7%)	18 (30,5%)	21 (17,0%)	19,803 (0,000)	1†	
	Nor easy neither difficult	11 (17,2%)	16 (27,1%)	27 (22,0%)		12,000 (0,000)	]3,228 – 44,615[
	Difficult	50 (78,1%)	25 (42,4%)	75 (61,0%)		2,909 (0,021)	]1,176 – 7,194[
	Total	64 (100,0%)	59 (100,0%)	123 (100%)			

rf – relative frequency; **1†** - Reference class for comparison; **χ2 (p)** – Chi-square test statistics (significance level); **CI** (95%) – 95% confidence interval.

Table 5
Results of crossing the potential clinical scenario with area of activity (hepatology vs. palliative care) and length of practice (<10 years vs. 10 years).

Clinical scenario	Variable	χ^2	P	Odds Ratio (95% CI)
All patients with chronic liver disease	Area of Activity: palliative care	8,277	0,004	5,714] 1,561 - 20,916[
	Length of practice: < 10 years	2,636	0,104	
All patients with chronic liver disease after a first episode of decompensation	Area of Activity: Palliative care	16,289	0,000	4,849] 2,199 – 10,691[
	Length of practice: < 10 years	4,869	0,027	2,474] 1,094 – 5,591[
All patients with end stage liver disease, regardless of their status on the liver transplant list	Area of Activity: palliative care	9,772	0,002	3,221] 1,530 – 6,781[
	Length of practice: < 10 years	8,023	0,005	3,013] 1,387 – 6,547[
All patients with hepatocellular carcinoma, regardless of stage or status on the liver transplant list	Area of Activity: Palliative care	18,481	0,000	5,229] 2,404 – 11,376[
	Length of practice: < 10 years	11,080	0,001	11,080] 1,718 – 9,135[

χ2 – Chi-square test statistics; **P** – significance level; **CI** (95%) – 95% confidence interval.

low referral rate [22].

For the first time, to our knowledge, hepatology and palliative care physicians were asked about specific clinical conditions. Confirming what has been described in previously published studies [21], in scenarios that describe the presence of terminal illness or exclusion from the transplant list, there is great consensus on referral to palliative care. In the scenario *"All patients with end stage liver disease regardless of their status on the liver transplant list"* there were only 58,3% of positive responses, compared to 78,3% for *"All patients with chronic liver disease advanced excluded from the list of liver transplants"*. Although the clinical scenario itself may not be a criterion for referral, some studies show that standardized criteria increase the integration of palliative care in ESLD [23]. It is interesting to note that physicians in the area of palliative care consider it "*difficult*" to predict the prognosis in patients with ESLD. Nevertheless, in clinical scenarios with a lower consensus rate, these clinicians are more open to referral to palliative care. This fact may represent the openness that palliative care physicians demonstrate. Possibly, regardless of the prognosis, the most important thing is to support colleagues and patients in discussing advance care directives, as seems to be the patients' wish [13,24,25].

The study also confirms the apparent openness of professionals with less than 10 years of activity to referral to palliative care [20]. This may reveal a paradigm shift, which is reinforced by more recent studies that point to the benefit of early referral [26], the need for integration with primary healthcare [27], growing research [28,29], and the recognition of scientific societies [16].

It is important to highlight that both areas of activity are open to training: 90,2% support training in hepatology for those who work in palliative care, and 97,6% support training in palliative care for those who work in hepatology. In fact, the holistic approach of palliative care is particularly relevant in the context of ESLD. The creation of joint training programs can improve the care implemented for these patients, with some ongoing research projects reinforcing knowledge in the area [30].

There are limitations to this study. Although there is a representative sample of the entire country, non-response bias cannot be excluded. Nonetheless, we did find statistically significant results and our response rate is acceptable for an anonymous e-mailed survey [31] and in line with values in other similar studies [20]. Response bias cannot also be excluded, because, as these are hypothetical conditions, there may be a greater overestimation of referral to palliative care, as it may be assumed as the desired response, but not the real one. It must also be taken into account that the data obtained represent individual attitudes and may not apply to all clinicians.

With the implementation of this work, we intended to highlight the importance of this topic for the scientific community and reinforce the existing knowledge in the area of palliative care and ESLD, in line with what was suggested by Patel et al. [29] and Fricker et al. [32], reducing the barriers to early integration of palliative care in ESLD.

Conclusion

In conclusion, this study provides insights into hepatology and palliative care perspectives that potentially influence medical decision making. There are clinical conditions that reveal a clear consensus between both physicians, but there is a lower consensus rate for patients who were active on the liver transplant waiting list. We found a unanimous view of the relevance of training in hepatology and palliative care. Which allows us to perceive the growing openness towards the integration of palliative care in ESLD. The creation of joint hepatology and palliative care training programs by scientific societies can help identify the optimal collaborative model and improve the care provided to ESLD patients.

Author disclosure statement

There are no competing financial interests.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Research ethics and patient consent

The study was approved by the ethical commission of Matosinhos Local Health Unity (131/CES/JAS). All participants were informed about the study's purpose, procedure, risks, and benefits, and other relevant information. In addition, participants were informed that by completing the survey, participants were voluntarily consenting to participate in the research study.

CRediT authorship contribution statement

Hugo M Oliveira: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Software, Supervision, Validation, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing. **José Presa Ramos:** Conceptualization, Supervision, Validation, Writing – review & editing. **Francisca Rego:** Conceptualization, Supervision, Validation, Writing – review & editing. **Rui Nunes:** Conceptualization, Supervision, Validation, Writing – review & editing.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

The authors would like to thank the support given by the Portuguese Society of Internal Medicine, the Portuguese Palliative Care Association and on behalf of *Hepatologia em Rede* from the Portuguese Association for the Study of the Liver, in disseminating the questionnaire to their members; and appreciate the encouragement given by Professor Marie-Jose Gijsberts and Professor Celeste Navarro Morais.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.clinre.2024.102416.

References

[1] Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:245–66. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8.

[2] Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:2650–66. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060.

[3] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006;44:217–31. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013.

[4] Terrault NA, Francoz C, Berenguer M, Charlton M, Heimbach J. Liver transplantation 2023: status report, current and future challenges. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21:2150–66. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.005.

[5] Radbruch L, De Lima L, Knaul F, Wenk R, Ali Z, Bhatnaghar S, et al. Redefining palliative care—a new consensus-based definition. J Pain Symptom Manage 2020;60:754–64. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.04.027.

[6] Poonja Z, Brisebois A, Van Zanten SV, Tandon P, Meeberg G, Karvellas CJ. Patients with cirrhosis and denied liver transplants rarely receive adequate palliative care or appropriate management. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:692–8. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.027.

[7] Kathpalia P, Smith A, Lai JC. Underutilization of palliative care services in the liver transplant population. World J Transplant 2016;6:594. https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i3.594.

[8] Peng JK, Hepgul N, Higginson IJ, Gao W. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: a systematic review and meta-analysis. Palliat Med 2019;33:24–36. https://doi.org/10.1177/0269216318807051.

[9] Baumann AJ, Wheeler DS, James M, Turner R, Siegel A, Navarro VJ. Benefit of early palliative care intervention in end-stage liver disease patients awaiting liver transplantation. J Pain Symptom Manage 2015;50:882–6. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.07.014. e2.

[10] Verma M, Navarro V. Palliative care for end-stage liver disease population. J Palliat Med 2017;20:4. https://doi.org/10.1089/jpm.2016.0375.

[11] Rush B, Walley KR, Celi LA, Rajoriya N, Brahmania M. Palliative care access for hospitalized patients with end-stage liver disease across the United States. Hepatology 2017;66:1585–91. https://doi.org/10.1002/hep.29297.

[12] Verma M, Tapper EB, Singal AG, Navarro V. Nonhospice palliative care within the treatment of end-stage liver disease. Hepatology 2020;71:2149–59. https://doi.org/10.1002/hep.31226.

[13] Sprange A, Ismond KP, Hjartarson E, Chavda S, Carbonneau M, Kowalczewski J, et al. Advance care planning preferences and readiness in cirrhosis: a prospective assessment of patient perceptions and knowledge. J Palliat Med 2020;23:552–7. https://doi.org/10.1089/jpm.2019.0244.

[14] Najafian N, Sack JS, Delisle AM, Jakab S. Advance care planning for patients with cirrhosis in a structured inpatient/outpatient hepatology program. J Palliat Med 2019;22:1445–8. https://doi.org/10.1089/jpm.2018.0261.

[15] Roth K, Lynn J, Zhong Z, Borum M, Dawson NV. Dying with end stage liver disease with cirrhosis: insights from support. J Am Geriatr Soc 2000;48:S122–30. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb03121.x.

[16] Rogal SS, Hansen L, Patel A, Ufere NN, Verma M, Woodrell CD, et al. AASLD practice guidance: palliative care and symptom-based management in decompensated cirrhosis. Hepatology 2022;76:819–53. https://doi.org/10.1002/hep.32378.

[17] Ufere NN, Donlan J, Waldman L, Dienstag JL, Friedman LS, Corey KE, et al. Barriers to use of palliative care and advance care planning discussions for patients with end-stage liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:2592–9. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.03.022.

[18] Beck KR, Pantilat SZ, O'Riordan DL, Peters MG. Use of palliative care consultation for patients with end-stage liver disease: survey of liver transplant service providers. J Palliat Med 2016;19:836–41. https://doi.org/10.1089/jpm.2016.0002.

[19] Carvalho JR, Vasconcelos M, Marques da Costa P, Marinho RT, Fatela N, Raimundo M, et al. Identifying palliative care needs in a Portuguese liver unit. Liver Int 2018;38:1982–7. https://doi.org/10.1111/liv.13865.

[20] Ufere NN, Donlan J, Waldman L, Patel A, Dienstag JL, Friedman LS, et al. Physicians' perspectives on palliative care for patients with end-stage liver disease: a national survey study. Liver Transpl 2019;25:859–69. https://doi.org/10.1002/lt.25469.

[21] Esteban JPG, Rein L, Szabo A, Saeian K, Rhodes M, Marks S. Attitudes of liver and palliative care clinicians toward specialist palliative care consultation for patients with end-stage liver disease. J Palliat Med 2019;22:804–13. https://doi.org/10.1089/jpm.2018.0553.

[22] Petersile M, Devuni D. Palliative care and advanced directive practices at liver transplant centers in the United States. J Palliat Med 2023;XX:1–6. https://doi.org/10.1089/jpm.2022.0556.

[23] Johnson AW, Byriel B, Rubeck J, Ghabril M, Orman ES. Standardized criteria increases palliative care consultation utilization in patients with end-stage liver disease: a pilot study. Am J Hospice Palliat Med 2023;40:747–52. https://doi.org/10.1177/10499091221127984.

[24] Hudson B, Hunt V, Waylen A, McCune CA, Verne J, Forbes K. The incompatibility of healthcare services and end-of-life needs in advanced liver disease: a qualitative interview study of patients and bereaved carers. Palliat Med 2018;32:908–18. https://doi.org/10.1177/0269216318756222.

[25] Carbonneau M, Davyduke T, Spiers J, Brisebois A, Ismond K, Tandon P. Patient views on advance care planning in cirrhosis: a qualitative analysis. Can J Gastroenterol Hepatol 2018;2018. https://doi.org/10.1155/2018/4040518.

[26] Kieffer SF, Tanaka T, Ogilvie AC, Gilbertson-White S, Hagiwara Y. Palliative care and end-of-life outcomes in patients considered for liver transplantation: a single-center experience in the US Midwest. Am J Hospice Palliat Med 2022:1–9. https://doi.org/10.1177/10499091221142841.

[27] Standing H, Jarvis H, Orr J, Exley C, Hudson M, Kaner E, et al. How can primary care enhance end-of-life care for liver disease? Qualitative study of general practitioners' perceptions and experiences. BMJ Open 2017;7. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017106.

[28] Verma S, Hingwala J, Low JTS, Patel AA, Verma M, Bremner S, et al. Palliative clinical trials in advanced chronic liver disease: challenges and opportunities. J Hepatol 2023. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.018.

[29] Patel AA, Woodrell C, Ufere NN, Hansen L, Tandon P, Verma M, et al. Developing priorities for palliative care research in advanced liver disease: a multidisciplinary approach. Hepatol Commun 2021;5:1469–80. https://doi.org/10.1002/hep4.1743.

[30] Verma M, Kosinski AS, Volk ML, Taddei T, Ramchandran K, Bakitas M, et al. Introducing palliative care within the treatment of end-stage liver disease: the study protocol of a cluster randomized controlled trial. J Palliat Med 2019;22:S34–43. https://doi.org/10.1089/jpm.2019.0121.

[31] Kellerman S.E., Herold J. Physician Response to Surveys A Review of the Literature. 2001.

[32] Fricker ZP, Serper M. Current knowledge, barriers to implementation, and future directions in palliative care for end-stage liver disease. Liver Transpl 2019;25:787–96. https://doi.org/10.1002/lt.25434.

Artigo 2 – Palliative care and end stage liver disease: A cohort analysis of palliative care use and factors associated with referral

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Annals of Hepatology 29 (2024) 101518

Contents lists available at ScienceDirect

Annals of Hepatology

journal homepage: www.elsevier.es/annalsofhepatology

Original article

Palliative care and end stage liver disease: A cohort analysis of palliative care use and factors associated with referral

Hugo M Oliveira[a,b,*], Helena Pessegueiro Miranda[c], Francisca Rego[b], Rui Nunes[b]

[a] Palliative Care Unit, Matosinhos Local Health Unit, Rua Dr. Eduardo Torres, Senhora da Hora, Matosinhos, Portugal
[b] Department of Social Sciences and Health, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal
[c] Hepatic and Pancreatic Transplantation Unit, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

ARTICLE INFO

Article History:
Received 21 December 2023
Accepted 19 April 2024
Available online 6 June 2024

keywords:
Palliative care
Hepatology
End stage liver disease
Liver cirrhosis

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Prevalence and mortality of chronic liver disease have risen significantly. In end stage liver disease, the survival of patients is approximately two years. Despite the poor prognosis and high symptom burden of these patients, integration of palliative care is limited. We aim to assess associated factors and trends in palliative care use in recent years.
Materials and Methods: A Multicenter retrospective cohort of patients with end stage liver disease who suffered in-hospital mortality between 2017 and 2019. Information regarding patient demographics, hospital characteristics, comorbidities, etiology, decompensations, and interventions was collected. Two-sided tests and logistic regression analysis were used to identify factors associated with palliative care use.
Results: A total of 201 patients were analyzed, with a yearly increase in palliative care consultation: 26.7 % in 2017 to 38.3 % in 2019. Patients in palliative care were older (65.72 ± 11.70 vs. 62.10 ± 11.44; $p = 0.003$), had a lower Karnofsky functionality scale (χ=18.104; $p = 0.000$) and had higher rates of hepatic encephalopathy (32.1 % vs. 17.4 %, $p = 0.007$) and hepatocarcinoma (61.7 % vs. 26.2 %; $p = 0.000$). No differences were found for Model for End-stage Liver Disease (19.28 ± 6.60 vs. 19,90 ± 5.78; $p = 0.507$) or Child-Pugh scores ($p = 0.739$). None of the patients who die in the intensive care unit receive palliative care (0 % vs 31.6 %; $p = 0.000$). Half of the palliative care consultations occurred 6,5 days before death.
Conclusions: Palliative care use differs based on demographics, disease complications, and severity. Despite its increasing implementation, palliative care intervention occurs late. Future investigations should identify approaches to achieve an earlier and concurrent care model.
© 2024 Fundación Clínica Médica Sur, A.C. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

1. Introduction

The prevalence and mortality of chronic liver disease have risen significantly worldwide in the last decades [1,2]. Portugal shows this same trend, with death from liver disease ranking 8th and being the European country with the highest mortality from hepatocarcinoma [3]. Typically, chronic liver disease progresses from a compensated phase to the emergence of one or more liver related decompensations, such as ascites, hepatic encephalopathy, or gastrointestinal bleeding, a phase designated as decompensated liver cirrhosis [4]. End stage liver disease (ESLD) is defined as advanced fibrosis of the liver with one or more liver related decompensations or liver related complications such as spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome, hepatopulmonary syndrome, or hepatocarcinoma [4]. The survival of patients with ESLD is approximately two years, and the appearance of hepatocarcinoma can accelerate the course of the disease and worsen the prognosis [4]. In ESLD, liver transplantation is the only curative treatment. However, some patients are not eligible, and the scarcity of organs determines that only a few patients have access to this therapeutic strategy [5].

Despite the poor prognosis associated with ESLD and the high symptom burden of these patients, studies show that the integration of palliative care in ESLD is reduced and restricted, usually after exclusion from the liver transplantation list or on the last days of life [6–8]. In addition to symptomatic control, palliative care teams facilitate timely discussion of the care plan and treatment goals [9], rarely discussed in these patients [10,11]. They are also important in

Abbreviations: ESLD, End Stage Liver Disease; ICD-9-CM, International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification; ACLF, Acute-on-chronic Liver Failure; MELD-Na, Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Na; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer

* Corresponding author at: Palliative Care Unit, Matosinhos Local Health Unit, Rua Dr. Eduardo Torres, Senhora da Hora, Matosinhos, Portugal.
E-mail addresses: hugo.oliveira@ulsm.min-saude.pt (H.M. Oliveira), helena_p_miranda@hotmail.com (H.P. Miranda), mfrego@med.up.pt (F. Rego), ruinunes@med.up.pt (R. Nunes).

https://doi.org/10.1016/j.aohep.2024.101518
1665-2681/© 2024 Fundación Clínica Médica Sur, A.C. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

supporting caregivers with high physical and psychological burdens [12]. Nevertheless, several studies show patients' misperception of palliative care, which continues to be regarded as synonymous with end-of-life, the emphasis of assistant physicians on a curative approach, and the reduced number of physicians in palliative care, which act as barriers to the early integration of palliative care in ESLD [9,13,14].

The growing research [15,16], the recognition of scientific societies through the publication of recommendations on the topic [17] and studies showing the benefit of palliative care intervention in the symptomatic improvement of patients with ESLD, may explain the growing trend in referring patients with ESLD to palliative care [18–20]. However, with most studies taking place in the United States [21,22], the existing data in Europe are still limited [23]. A previous study in Portugal found that the rate of referral to palliative care was less than 8 % [24].

The objectives of this study are to determine palliative care referral rates and patterns for patients who died with ESLD between 2017 and 2019 and to identify the clinical and patient factors associated with referral.

2. Materials and Methods

2.1. Study design and patients

We performed a retrospective cohort study of patients with ESLD who died in three Portuguese hospitals between January 1, 2017, and December 31, 2019. This convenience sample aims to represent different hospital types as it allows us to know the reality of a university center with a liver transplant unit, a district hospital with a very stablished liver center, and a local health unit with a stablished palliative care team. All of these hospitals simultaneously offer structured hepatology and palliative care services.

Patients were identified by screening the electronic medical record for the presence of the International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) codes for cirrhosis, chronic liver disease, and indicators of hepatic decompensation. Patients under 18 years old, patients who died from acute hepatic failure or due to liver transplant, and those with ESLD but who died from a cause unrelated to the evolution of ESLD were excluded. These criteria aimed to minimize selection bias and capture a broad scope of patients. The study was approved by each hospital's ethical commission.

2.2. Outcomes

The primary outcomes of interest were referral to palliative care and predictors of use of palliative care. Secondary outcomes included the time between referral and death.

2.3. Variables

Data were collected using the hospital's digital information system. We collected patients' characteristics that could impact outcomes: age, sex, Charlson Comorbidity Index [25]' and Karnofsky Performance Scale [26]. Liver-specific variables included liver disease etiology, liver disease complications (ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, gastrointestinal bleeding, hepatorenal syndrome, acute-on-chronic liver failure [ACLF] and hepatocarcinoma), and liver disease severity (Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Na and Child-Pugh scores) [27,28]. Hepatocarcinoma was classified according to the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system [29].

2.4. Statistical analyses

Categorical variables were specified as counts and percentages, and continuous variables were specified using mean and standard deviations when normally distributed and as medians and ranges otherwise. Comparisons between categorical variables were performed with Pearson's chi-square test or Fisher's exact test where appropriate, and comparisons between continuous variables were carried out using the Student's t-test for normally distributed variables or the Wilcoxon rank-sum test otherwise. Two-sided tests were used and were considered statistically significant when p-values were < 0.05. Logistic regression analysis was applied to identify factors associated with palliative care use, and a post hoc power analysis was carried out. Analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Mac (version 26).

2.5. Ethical statement

The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the Ethics Committee of Centro Hospitalar Universitário do Porto (2021.351;284-DEFI/299-CE), Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro (3335/CE) and Unidade Local de Saúde de Matosinhos (131/CES/JAS). As a non-interventional study of deceased patients, the Ethics Committee waived written informed consent.

3. Results

3.1. General characterization of the sample

Between 2017 and 2019, 420 patients diagnosed with chronic liver disease died, of which 219 were excluded, leaving 201 patients for analysis (Fig. 1), granting a post hoc power analysis with a test power of 90 % and a type I error of 5 %.

The general characteristics of this population are found in Tables 1 and 2. The mean age was 63.18 ± 11.61 years, with 50 % of patients being up to 63 years old and the majority of patients being male (74.5 %; n = 150). On average, these patients had a Charlson index of 7.02 ± 2.94, with a median of 7.00, and the majority had a Karnofsky functionality scale of 50–70 (67.7 %; n = 136). There are some comparative differences for the female gender (Table 2).

Overall, the main cause of ESLD is alcohol (60.2 %; n = 121), followed by hepatitis C virus infection (22.9 %; n = 46). Regarding the type of decompensation, it was observed that overall, the main types were: ascites (21.6 %; n = 42); hepatic encephalopathy (21.1 %; n = 41) and gastrointestinal bleeding (17.5 %; n = 34). The Meld-Na was 19.72 ± 6.02, with a median of 19.00 and almost half had a Child-Pugh class B score (48.8 %; n = 98). On average, patients had been diagnosed with chronic liver disease for 4.01 ± 3.23 years, with a median of 3 years, and the majority of patients (63.2 %; n = 127) did not have hepatocarcinoma.

3.2. Evolution of referral to palliative care

Were evaluated by palliative care 29.9 % (n = 60) of the patients, with an annual increase in the referral rate from 26.7 % in 2017 to 38.3 % in 2019, the results are presented in Fig. 2. Even though without statistical significance (χ=1.322; p = 0.516).

3.3. Factors associated with referral to palliative care (Tables 3 and 4)

Patients evaluated by palliative care had a higher average age of 65.72 ± 11.70 vs. 62.10 ± 11.44 years (T = 8.733; p = 0.003) and were significantly female (χ=8.733; p = 0.003), with more women assessed than theoretically expected. It should also be noted that these patients had a higher Charlson index 7.92 ± 2.87 vs. 6.63 ± 2.90

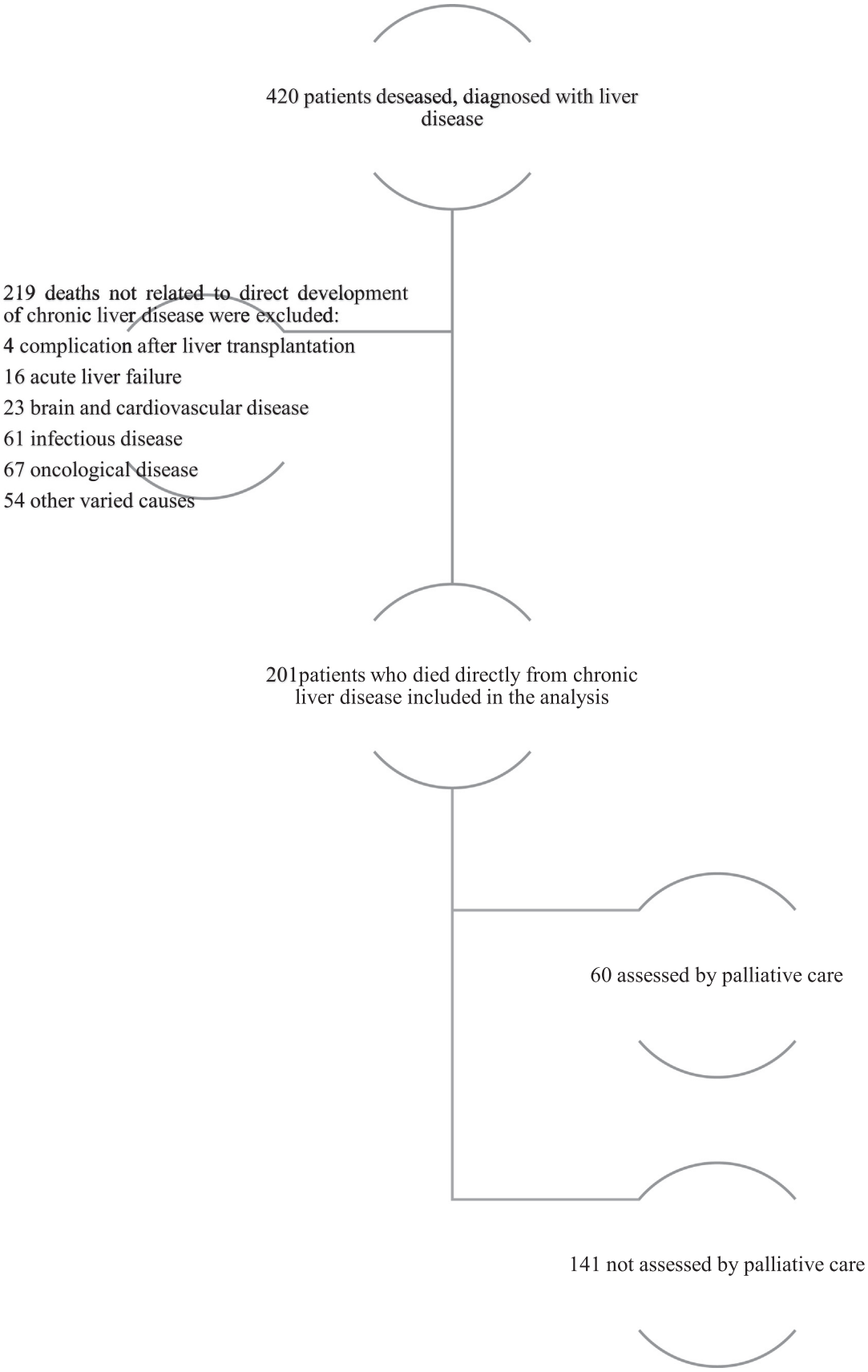


Fig. 1. Flow diagram showing the screening and inclusion process for the cohort.

Table 1
Characteristics of patients who died with advanced chronic liver disease between 2017 and 2019.

		n	%
Gender	Female	51	25.4
	Male	150	74.5
Karnofsky Score	0–40	19	9.5
	50–70	136	67.7
	80–100	46	22.9
Etiology of Chronic Liver Disease	Alcohol	121	60.2
	Metabolic dysfunction-associated fatty liver	2	1.0
	Other	18	9.0
	Hepatitis B Virus	14	7.0
	Hepatitis C Virus	46	22.9
Type of decompensation	Ascites	42	21.6
	Hepatic encephalopathy	41	21.1
	Upper gastrointestinal Bleeding	34	17.5
	Other	3	1.5
	Spontaneous bacterial peritonitis	30	15.5
	Hepato-renal syndrome	19	9.8
	Acute-on-Chronic Liver Failure	25	12.9
Child-Pugh Score	A	33	16.4
	B	98	48.8
	C	70	34.8
Hepatocarcinoma	Yes	74	36.8
	No	127	63.2
Place of Death	General Ward	156	77.6
	Intensive Care Unit	45	22.4
Assessment by Palliative Care	Yes	60	29.9
	No	141	70.1

Table 2
Characterization of age at death, Charlson index, length of illness and MELD-Na index by sex.

Variable	Total $\overline{X} \pm s$	Female $\overline{X} \pm s$	Male $\overline{X} \pm s$	*T Test* (p)
Age at death	63.18 ± 11.61	67.16 ± 12.91	61.83 ± 10.85	2.648 (0.010)
Charlson Index	7.02 ± 2.94	7.16 ± 2.91	6.97 ± 2.96	0.384 (0.701)
Length of illness	4.01 ± 3.23	4.96 ± 3.35	3.69 ± 3.14	2.462 (0.01**5**)
MELD-Na Index	19.72 ± 6.02	20.00 ± 6.48	19.20 ± 5.88	0.388 (0.698)

$\overline{X} \pm s$ – – mean ± standard deviation; T test (p) – Parametric test statistics (significance level) for comparing results between men and women.

(T = 2.871; p = 0.005) and a lower Karnofsky functionality scale (χ = 18.104; p = 0.000).

The majority of patients not assessed by palliative care (66.0 %; n = 93) had alcohol as the cause of ESLD (χ = 6.537; p = 0.012). The type of decompensation was significantly associated with palliative care assessment (χ = 17.649; p = 0.007), highlighting the high number of cases of ascites and hepatic encephalopathy in these patients. The presence of hepatocarcinoma was also significantly associated with the evaluation for palliative care (χ = 22.707; p = 0.000). No patient who died in the intensive care unit was referred to palliative care assessment (χ = 26.673; p = 0.000).

On average, MELD-Na values are identical between patients assessed by palliative care and those who were not: 19.28 ± 6.60 vs. 19.90 ± 5.78 (T = -0.664; p = 0.507). Also, the severity of the disease according to the Child-Pugh score was not significantly associated with the assessment for palliative care (χ = 0.606; p = 0.739). The number of decompensations, number of emergency visits and number of hospitalizations presented, on average, higher results in patients assessed by palliative care, but without statistically significant differences.

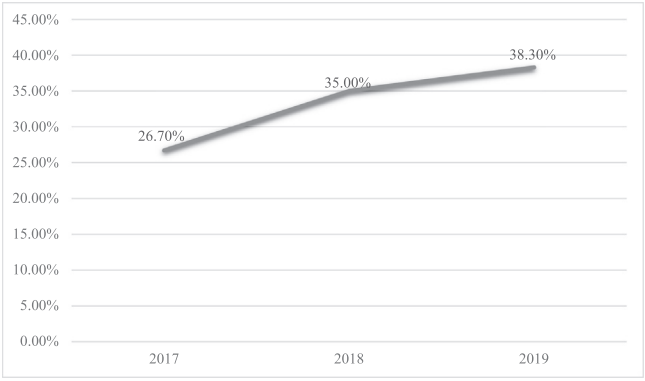


Fig. 2. Proportion of patients with end stage liver disease who received palliative care by year*
*χ=1.322; p = 0.516.

3.4. Multivariate analysis

To assess the significance of age, sex, Charlson index, disease duration, MELD-Na, alcohol consumption, presence of hepatocarcinoma and Karnofsky index on the probability of referral to palliative care, logistic regression was used using the enter method (Table 5). The sensitivity of the model is 89.4 % and the specificity is 48.3 %, revealing that the presence of hepatocarcinoma (b_HCC=-1.256; X_Wald^2=6.725; p = 0.010) and the Karnofsky index (b_Karnosfsky = -0.042; X_Wald^2 = 8.088; p = 0.004) have a statistically significant effect on the logit of the probability of referral to palliative care. The absence of hepatocarcinoma reduces the probability of referral to palliative care by 71.5 % vs. 28.5 %. It is also clear that for each increase of one unit in the Karnofsky index, the probability of referral to palliative care decreases by 4.1 %.

3.5. Palliative care intervention time

The time between assessment for palliative care and the patient's death varied between a minimum of 1 day and a maximum of 196 days, with a median of 6.5 days. However, patients with hepatocarcinoma had, on average, a time between referral to palliative care and death, 30.11 ± 43.77 days, longer than patients without hepatocarcinoma, 9.09 ± 13.28 days (T = 2.726; p = 0.009). In fact, 50 % of patients with hepatocarcinoma died within 12 days of referral, and patients without hepatocarcinoma died within four days of referral.

4. Discussion

Our study shows that palliative care intervention differs based on factors such as the presence of hepatocarcinoma or the patient's functional state. We further confirm a major increase in the rate of referral to palliative care, which, however, continues to occur late. With the majority of studies using this methodology focusing on the United States [21,22], this is one of the few European studies of its kind [23,24] and the first in the country to use a multicenter strategy.

This study describes a population with similar characteristics to other studies, showing the weight of alcohol consumption in chronic liver disease [23,30], as well as of hepatitis C virus infection. The low number of cases of chronic liver disease caused by metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is highlighted in comparison to other studies [23,30]. It is known that the etiologies of cirrhosis are changing over time and differ by region in the world, so in the near future, we believe we can see an increase in our population of chronic liver disease caused by metabolic dysfunction-associated fatty liver disease.

Table 3
Factors associated with referral to palliative care.

		Palliative care assessment		Total n (%)	χ (p)
		Yes n (%)	No n (%)		
Sex	**Female**	22 (36.7)	29 (20.6)	51 (25.4)	8.733 (0.003)
	Male	38 (63.3)	112 (79.4)	150 (74.6)	
Karnofsky Score	**0-40**	10 (16.7)	9 (13.3)	19 (9.5)	18.104 (0.000)
	50-70	47 (78.3)	89 (63.1)	136 (67.7)	
	80-100	3 (5.0)	43 (30.5)	46 (22.9)	
Chronic liver disease etiology	**Alcohol**	28 (46.1)	93 (66.0)	121 (60.2)	6.537 (0.012)
	Other	32 (53.3)	48 (34.0)	80 (39.8)	
Type of decompensation	**Ascites**	18 (32.1)	24 (17.4)	42 (21.6)	17.649 (0.007)
	Hepatic encephalopathy	17 (30.4)	24 (17.4)	41 (21.1)	
	Gastrointestinal bleeding	11 (19.6)	23 (16.7)	34 (17.5)	
	Other	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (1.5)	
	Spontaneous bacterial peritonitis	5 (8.9)	25 (18.1)	30 (15.5)	
	Hepatorenal syndrome	3 (5.4)	16 (11.6)	19 (9.8)	
	ACLF	2 (3.6)	23 (16.7)	25 (12.9)	
Child-Pugh	**A**	8 (13.3)*	25 (17.7)	33 (16.4)	0.606 (0.739)
	B	30 (50.0)	68 (48.2)	98 (48.8)	
	C	22 36.7)	48 (34.0)	70 (34.8)	
Hepatocarcinoma	**Yes**	61.7 %	26.2 %	36.8 %	22.707 (0.000)
	No	38.3 %	73.8 %	63.2 %	
Hospital with transplant unit	**Yes**	56.7 %	77.3 %	71.1 %	8.733 (0.003)
	No	43.3 %	22.7 %	28.9 %	
Location of death	**Ward**	60 (100.0)	96 (68.1)	156 (77.6)	26.673 (0.000)
	ICU	0 (0.0)	45 (31.6)	45 (22.4)	

χ (p) – Chi-square independence test statistic (significance level)
* elderly patients with hepatocarcinoma

Table 4
Analysis of age at death, Charlson index, length of illness, MELD-Na index, number of decompensations, emergencies, or hospitalizations when referring to palliative care.

Variable	Palliative care assessment $\overline{X} \pm s$	No palliative care assessment $\overline{X} \pm s$	*T Test* (p)
Age at death	65.72 ± 11.70	62.10 ± 11.44	2.038 (0.043)
Charlson Index	7.92 ± 2.87	6.63 ± 2.90	2.871 (0.005)
Length of illness	4.50 ± 3.64	3.80 ± 3.03	1.405 (0.161)
MELD-Na Index	19.28 ± 6.60	19.90 ± 5.78	-0.664 (0.507)
Number of decompensations	1.47 ± 1.31	1.26 ± 1.26	1.087 (0.282)
Number of emergencies	2.45 ± 2.06	1.91 ± 1.98	1.729 (0.085)
Number of hospitalizations	0.95 ± 1.08	0.69 ± 0.94	1.726 (0.086)

$\overline{X} \pm s$ – mean ± standard deviation; T (p) – Parametric test statistics (level of significance) for comparing results between patients considered for palliative care and those who were not.

Table 5
Multivariate analysis of factors associated with palliative care referral.

Variable	B (coefficient)	Wald	p	Exp(B)	Confidence interval 95%	
					Linf	Lsup
Age	0.004	0.050	0.822	1.004	0.969	1.041
Sex	-0.708	2.954	0.086	0.493	0.220	1.104
Charlson	-0.008	0.007	0.936	0.992	0.826	1.192
Length of illness	0.004	0.005	0.942	1.004	0.902	1.117
MELD-Na	0.015	0.204	0.652	1.015	0.952	1.082
Alcohol consumption	0.629	2.296	0.130	1.876	0.831	4.232
Hepatocarcinoma	-1.256	6.725	0.010	0.285	0.110	0.736
Transplant unit	-1.229	7.997	0.005	0.292	0.125	0.686
Karnofsky	-0.042	8.088	0.004	0.959	0.932	0.987
Constant	2.943	2.264	0.132	18.973		

This study confirms that palliative care intervention in ESLD varies according to the characteristics of the patient, the disease, and its complications. It also suggests that referral to palliative care is associated with being older and being female. However, in some studies, advanced age appears to be associated with referral to palliative care [21,31], this finding is not unanimous, with studies failing to prove the influence on referral [30] or to show this relationship in the presence of younger individuals [32].

The results were also able to demonstrate that the existence of comorbidities or low functionality also seems to be related to greater referral to palliative care. In logistic regression, a statistically significant effect was documented on the probability of referral to palliative

care, with a reduction in the referral rate with an improvement in the patient's functionality. In fact, there have been publications in the literature suggesting the relevance of the Karnofsky Performance Scale in the mortality of patients with ESLD [27,33].

Similar to another study, the presence of liver disease caused by alcohol was associated with non-referral for palliative care [30]. But we have to remember that not only these patients, but also their caregivers present high rates of clinical depression and burden [34]. The types of decompensation, namely ascites and hepatic encephalopathy, were also associated with greater referral to palliative care. These findings have also been demonstrated in other studies, both for ascites [21,31], and for hepatic encephalopathy [32]. We believe that the symptomatic and functional impact that these complications have on the patient may favor the need to discuss a care plan and thus unlock referral to palliative care.

It is also confirmed what appears to be the most consensual data in many studies. The association between the presence of hepatocarcinoma and palliative care assessment generally induces a high referral rate [20,30]. In the logistic regression model presented, the absence of hepatocarcinoma reduces the probability of referral to palliative care by 71.5 %. We also verify the reduced implementation of palliative care in patients admitted to the intensive care unit [32,35]. In our study, 0 patients were referred to palliative care. There are studies showing the apparent influence of Child-Pugh and Meld-Na on referral to palliative care [31]. However, similar to another study [30], this finding was not observed in the sample examined.

This study shows an increasing prevalence in referral to palliative care when compared to initial studies [6,21,31,36]. There is an average percentage of 29.9 %, close to a study carried out in recent years [22]. The referral rate in 2019 (38.3 %) is already close to values published in recent studies [32,37]. It must be acknowledged that, being an analysis of deceased patients, there may be a greater referral to palliative care compared to patients who remained alive and that there are methodological differences between the different studies, as well as external factors, such as the hospital culture and the existence of structured hepatology and palliative care services, which can influence the rates described in the literature.

However, 50 % of patients in the sample died within 6.5 days after assessment by palliative care. In other words, we continue to have late referrals, as supported by data in other studies [11,21,22]. In fact, in a published questionnaire, 97 % of liver transplant team professionals continued to regard palliative care teams as end-of-life care [14]. There are several studies that show the benefit of palliative care intervention in improving the symptoms of patients with ACLD [18–20], as well as reducing disproportionate measures [38], reducing healthcare costs [39], and increasing the discussion of advance directives [38]. Being referral too often delayed until patients are approaching death, the psycho-social and therapeutic benefits of palliative care input may not be achievable. Therefore, more than meeting the referral rate, we will have to start working on timely and adequate referrals as representative of the quality of care.

This is one of only a few European studies examining palliative care referral in ESLD and is strengthened by its multicentric nature and considerable sample size. So, it is anticipated that these findings can be used as a baseline for comparison in future studies. There are some limitations, including the retrospective nature of the study. Findings may be limited by the support of clinical documentation, and, being a retrospective study, we were unable to gather information on patient satisfaction, symptom burden, or family's perspective. Finally, the geographic, demographic, and provider practice patterns may limit the generalizability of our findings to other centers.

The implementation of this work is intended to highlight the importance of the topic for the scientific community and reinforce the existing knowledge in the area of palliative care and ESLD, in line with what was suggested by Patel *et al.* [16] and Fricker *et al.* [40].

5. Conclusions

In this study, we demonstrate the increasing intervention of palliative care in patients with ESLD, especially taking into account the functional status or the presence of hepatocarcinoma. However, we continue to see late referrals. Future investigations should identify approaches to achieve an early and concurrent care model that incorporates palliative services into ESLD teams in order to improve patient satisfaction, quality of life, and symptom burden of patients with ESLD.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest

None.

Author contributions

Hugo Miguel Oliveira: Investigation, Conceptualization, Visualization, Data curation, Formal analysis, Software, Formal analysis, Writing – original draft, Writing – review & editing. Helena Pessegueiro Miranda: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Writing – original draft, Writing – review & editing. Francisca Rego: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Writing – original draft, Writing – review & editing. Rui Nunes: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Acknowledgments

The authors would like to thank the receptivity shown by the hospital boards of directors to carry out this study: Centro Hospitalar Universitário do Porto, Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro and Unidade Local de Saúde de Matosinhos; and the support given by Professor Marie-Jose Gijsberts and Professor Celeste Navarro.

References

[1] Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5(3):245–66. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8.

[2] Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18(12):2650–66. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060.

[3] Da Rocha MC, Marinho RT, Rodrigues T. Mortality Associated with hepatobiliary disease in Portugal between 2006 and 2012. GE Port J Gastroenterol 2018;25(3):123–31. https://doi.org/10.1159/000484868.

[4] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006;44(1):217–31. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013.

[5] Terrault NA, Francoz C, Berenguer M, Charlton M, Heimbach J. Liver transplantation 2023: status report, current and future challenges. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21(8):2150–66. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.005.

[6] Poonja Z, Brisebois A, Van Zanten SV, Tandon P, Meeberg G, Karvellas CJ. Patients with cirrhosis and denied liver transplants rarely receive adequate palliative care or appropriate management. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12(4):692–8. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.027.

[7] Kathpalia P, Smith A, Lai JC. Underutilization of palliative care services in the liver transplant population. World J Transplant 2016;6(3):594. https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i3.594.

[8] Peng JK, Hepgul N, Higginson IJ, Gao W. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: a systematic review and meta-analysis. Palliat Med 2019;33(1):24–36. https://doi.org/10.1177/0269216318807051.

[9] Verma M, Tapper EB, Singal AG, Navarro V. Nonhospice palliative care within the treatment of end-stage liver disease. Hepatology 2020;71(6):2149–59. https://doi.org/10.1002/hep.31226.

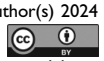
[10] Sprange A, Ismond KP, Hjartarson E, Chavda S, Carbonneau M, Kowalczewski J, et al. Advance care planning preferences and readiness in cirrhosis: a prospective assessment of patient perceptions and knowledge. J Palliat Med 2020;23(4):552–7. https://doi.org/10.1089/jpm.2019.0244.
[11] Najafian N, Sack JS, Delisle AM, Jakab S. Advance care planning for patients with cirrhosis in a structured inpatient/outpatient hepatology program. J Palliat Med 2019;22(11):1445–8. https://doi.org/10.1089/jpm.2018.0261.
[12] Roth K, Lynn J, Zhong Z, Borum M, Dawson NV. Dying with end stage liver disease with cirrhosis: insights from support. J Am Geriatr Soc 2000;48(S1):S122–30. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb03121.x.
[13] Ufere NN, Donlan J, Waldman L, Patel A, Dienstag JL, Friedman LS, et al. Physicians' perspectives on palliative care for patients with end-stage liver disease: a national survey study. Liver Transplant 2019;25(6):859–69. https://doi.org/10.1002/lt.25469.
[14] Beck KR, Pantilat SZ, O'Riordan DL, Peters MG. Use of palliative care consultation for patients with end-stage liver disease: survey of liver transplant service providers. J Palliat Med 2016;19(8):836–41. https://doi.org/10.1089/jpm.2016.0002.
[15] Verma S, Hingwala J, Low JTS, Patel AA, Verma M, Bremner S, et al. Palliative clinical trials in advanced chronic liver disease: challenges and opportunities. J Hepatol 2023. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.018.
[16] Patel AA, Woodrell C, Ufere NN, Hansen L, Tandon P, Verma M, et al. Developing priorities for palliative care research in advanced liver disease: a multidisciplinary approach. Hepatol Commun 2021;5(9):1469–80. https://doi.org/10.1002/hep4.1743.
[17] Rogal SS, Hansen L, Patel A, Ufere NN, Verma M, Woodrell CD, et al. AASLD practice guidance: palliative care and symptom-based management in decompensated cirrhosis. Hepatology 2022;76(3):819–53. https://doi.org/10.1002/hep.32378.
[18] Baumann AJ, Wheeler DS, James M, Turner R, Siegel A, Navarro VJ. Benefit of early palliative care intervention in end-stage liver disease patients awaiting liver transplantation. J Pain Symptom Manag 2015;50(6):882–6 .e2.. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.07.014.
[19] Verma M, Navarro V. Palliative care for end-stage liver disease population. J Palliat Med 2017;20(1):4. https://doi.org/10.1089/jpm.2016.0375.
[20] Rush B, Walley KR, Celi LA, Rajoriya N, Brahmania M. Palliative care access for hospitalized patients with end-stage liver disease across the United States. Hepatology 2017;66(5):1585–91. https://doi.org/10.1002/hep.29297.
[21] Holden JH, Shamseddeen H, Johnson AW, Byriel B, Subramoney K, Cheng YW, et al. Palliative care and hospice referrals in patients with decompensated cirrhosis: what factors are important? J Palliat Med 2020;23(8):1066–75. https://doi.org/10.1089/jpm.2019.0501.
[22] Ufere NN, Halford JL, Caldwell J, Jang MY, Bhatt S, Donlan J, et al. Health care utilization and end-of-life care outcomes for patients with decompensated cirrhosis based on transplant candidacy. J Pain Symptom Manag 2020;59(3):590–8. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.10.016.
[23] Woodland H, Buchanan RM, Pring A, Dancox M, McCune A, Forbes K, et al. Inequity in end-of-life care for patients with chronic liver disease in England. Liver Int 2023(July):1–11. https://doi.org/10.1111/liv.15684.
[24] Carvalho JR, Vasconcelos M, Marques da Costa P, Marinho RT, Fatela N, Raimundo M, et al. Identifying palliative care needs in a Portuguese liver unit. Liver Int 2018;38(11):1982–7. https://doi.org/10.1111/liv.13865.
[25] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40(5):373–83. https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8.
[26] Crooks V, Waller S, Smith T, Hahn TJ. The use of the Karnofsky performance scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. J Gerontol 1991 Jul;46(4):M139–44. https://doi.org/10.1093/geronj/46.4.m139.
[27] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001;33(2):464–70. https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172.
[28] Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60(8):646–9. https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817.
[29] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018;391(10127):1301–14. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
[30] Chen H, Johnston A, Palmer A, Mickenbecker M, O'Sullivan T, Clark P. Too little, too late: palliation and end-stage liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2021;1–4 (Australia). https://doi.org/10.1111/jgh.15499.
[31] O'Leary JG, Tandon P, Reddy KR, Biggins SW, Wong F, Kamath PS, et al. Underutilization of hospice in inpatients with cirrhosis: the NACSELD experience. Dig Dis Sci 2020;65(9):2571–9. https://doi.org/10.1007/s10620-020-06168-8.
[32] Kieffer SF, Tanaka T, Ogilvie AC, Gilbertson-White S, Hagiwara Y. Palliative care and end-of-life outcomes in patients considered for liver transplantation: a single-center experience in the US midwest. Am J Hosp Palliat Med 2022:1–9. https://doi.org/10.1177/10499091221142841.
[33] Tandon P, Reddy KR, O'Leary JG, Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Wong F, et al. A Karnofsky performance status–based score predicts death after hospital discharge in patients with cirrhosis. Hepatology 2017;65(1):217–24. https://doi.org/10.1002/hep.28900.
[34] Brisebois A, Ismond KP, Carbonneau M, Kowalczewski J, Tandon P. Advance Care Planning (ACP) for specialists managing cirrhosis: a focus on patient-centered care. Hepatology 2018;67(5):2025–40. https://doi.org/10.1002/hep.29731.
[35] Oud L. Patterns of palliative care utilization among patients with end stage liver disease during end-of-life hospitalizations: a population-level analysis. J Crit Care 2018;48:290–5. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.09.012.
[36] Plunkett A, Mortimore M, Good P. Palliative care in cirrhosis with decompensation. Intern Med J 2019;49(7):904–8. https://doi.org/10.1111/imj.14348.
[37] Sohal A, Chaudhry H, Sharma R, Dhillon N, Kohli I, Singla P, et al. Recent trends in palliative care utilization in patients with decompensated liver disease: 2016-2020 National Analysis. J Palliat Med 2024;27(3):335–44. https://doi.org/10.1089/jpm.2023.0367.
[38] Kearney A, Tiwari N, Cullen O, Legg A, Arbi I, Douglas C, et al. Improving palliative and supportive care in advanced cirrhosis: the HepatoCare model of integrated collaborative care. Intern Med J 2023:1–9. https://doi.org/10.1111/imj.16248.
[39] Patel AA, Walling AM, May FP, Saab S, Wenger N. Palliative care and health care utilization for patients with end-stage liver disease at the end of life. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15(10):1612–1619.e4. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.01.030.
[40] Fricker ZP, Serper M. Current knowledge, barriers to implementation, and future directions in palliative care for end-stage liver disease. Liver Transplant 2019;25(5):787–96. https://doi.org/10.1002/lt.25434.

Artigo 3 – Palliative Homecare in Chronic Liver Disease: A Cohort Analysis of Factors and Outcomes Associated with Home Palliative Care in Patients with End Stage Liver Disease

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Check for updates

Original Research

Journal of Palliative Care
1-8
© The Author(s) 2024

Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/08258597241296116
journals.sagepub.com/home/pal


Palliative Homecare in Chronic Liver Disease: A Cohort Analysis of Factors and Outcomes Associated with Home Palliative Care in Patients with End-Stage Liver Disease

Hugo M. Oliveira, MD[1,2], Céu Rocha, MD[2], Maria Francisca Rego, PhD[1], and Rui Nunes, MD, PhD[1]

Abstract

Objective: The prevalence and mortality of chronic liver disease has risen significantly. In end-stage liver disease (ESLD), the survival of patients is approximately 2 years. Despite the poor prognosis and high symptom burden, integration of palliative care in ESLD is reduced, and the majority of patients continue to die in inpatient care. We aim to assess predictors and outcomes of home palliative care, as well as factors associated with death at home in patients with ESLD. **Methods:** Retrospective cohort study of patients with ESLD, followed by a palliative care team between 2017 and 2022. Information regarding patient demographics, ESLD etiology, decompensations, and interventions was collected. Two-sided tests were used to identify factors associated with home palliative care. **Results:** We analyzed 75 patients: 44% had home palliative care and 33% died at home. ESLD patients with home palliative care were older (72.52 vs 64.45; $p = 0.002$), had a longer palliative care intervention time (149.97 ± 196.23 vs 43.69 ± 100.60 days; $p = 0.007$), higher rates of ascites or hepatic encephalopathy ($\chi^2 = 11.024$; $p = 0.029$), and hepatocarcinoma (90.9% vs 64.3%; $p = 0.007$). Patients with home palliative care had a reduction in-hospital admissions (2.61 vs 1.06; $p = 0.000$) and a greater probability of death at home (66.7% vs 33.3%; $p = 0.000$). Patients who died at home (33.3%) were older (72.20 vs 64.40; $p = 0.000$) and had longer palliative care intervention time (178.80 ± 211.78 vs 46.28 ± 99.67 days; $p = 0.006$). **Conclusion:** Home palliative care in ESLD differs based on demographics and disease complications, with a positive impact of homecare translated into a reduction in hospital admissions and an increased probability of death at home.

Keywords

palliative care, hospice care, hepatology, end-stage liver disease, liver cirrhosis, terminal care

Introduction

The prevalence and mortality of chronic liver disease have risen significantly worldwide in the last decades.[1,2] Portugal shows this same trend, with death from liver disease ranking eighth and being the European country with the highest mortality from hepatocarcinoma.[3] Chronic liver disease typically progresses from a compensated stage to the emergence of one or more complications associated with cirrhosis.[4] These complications may include ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, gastrointestinal bleeding, and hepatorenal syndrome, a phase designated as end-stage liver disease (ESLD).[4] The survival of patients with ESLD is approximately 2 years, and the appearance of hepatocarcinoma can accelerate the course of the disease and worsen the prognosis.[4] Patients with ESLD often experience a considerable symptom burden, including pain, fatigue, sleep disturbances, nausea, depression, and anxiety.[5] They also have high rates of hospital readmissions[6,7]; a higher proportion are readmitted to the hospital within 30 days.[6] As well as substantial healthcare costs and elevated rates of in-hospital mortality.[8,9]

Palliative care is a specialized medical care that addresses the physical, spiritual, and psychosocial needs of patients with serious illness and their caregivers.[10] Emerging evidence suggests that palliative care can improve symptoms and enhance the quality of life for patients with ESLD.[11-13] There is also evidence that early integration of palliative care reduces resource utilization among patients with cirrhosis[14,15] and decreases the frequency of in-hospital deaths.[16] Despite the growing research[17,18] and the recognition of scientific societies through the publication of recommendations on the topic.[19] Research

[1]Department of Social Sciences and Health, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal
[2]Palliative Care Unit, Matosinhos Local Health Unit, Matosinhos, Portugal

Corresponding Author:
Hugo M. Oliveira, Palliative Care Unit, Matosinhos Local Health Unit, Hospital Pedro Hispano, Rua Dr Eduardo Torres, Matosinhos, 4464-513 Senhora da Hora, Portugal.
Email: hugo.oliveira@ulsm.min-saude.pt

indicates that palliative care integration of palliative care in ESLD is reduced and restricted, usually after exclusion from the liver transplantation list, on the last days of life and in an inpatient setting.[5,20]

ESLD patients are complex, which may explain why outpatient palliative care and home-based palliative care programs are infrequently used in ESLD.[12,21] A recent study highlighted the possibility of implementing hospital-level care at home for patients with cirrhosis.[22] However, there is a scarcity of research analyzing the factors that may facilitate home palliative care for ESLD patients, as well as the related outcomes.[23] Although the majority of ESLD patients continue to die in inpatient care settings,[9] we believe that home palliative care in ESLD has the potential to reduce costs and increase the likelihood of dying at home. Our primary aim was to determine predictors of home palliative care in ESLD. Secondary aims included examining outcomes of home palliative care for ESLD and identifying factors associated with death at home among ESLD patients.

Methods

Study Design

This study was a retrospective longitudinal cohort study of all patients with ESLD followed by a palliative care team between January 1, 2017, and December 31, 2022.

Patients and Setting

Patients were identified by screening the electronic medical record for the presence of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification codes for cirrhosis, chronic liver disease, and indicators of hepatic decompensation. Patients under 18 years old, patients who died from acute hepatic failure or liver transplant, and those with chronic liver disease but who died from a cause unrelated to the evolution of chronic liver disease were excluded. These criteria aimed to minimize selection bias and capture a broad scope of patients.

After excluding patients with ESLD who died from a cause unrelated to the evolution of chronic liver disease and those with missing data (4%, $n = 3$), we categorized total study population into two cohorts: patients who received home palliative care (palliative homecare cohort) and those who did not (no-palliative homecare cohort).

The study setting was an integrated palliative care unit serving a population of approximately 170,000 people. The unit was located within a secondary referral hospital (approximately 380 beds), with full facilities. The unit provided both hospital and community outpatient clinics.

Data Collection and Outcomes

Data were collected using the hospital's digital information system. We collected information regarding patient demographics: age, sex, and Karnofsky Performance Scale[24] and liver-specific variables such as liver disease etiology, liver disease complications (ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, gastrointestinal bleeding, hepatorenal syndrome, acute-on-chronic liver failure (ACLF), and hepatocarcinoma), and liver disease severity (Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Na and Child-Pugh scores).[25,26] The use of these scoring systems was due to their widely use in predicting prognosis in patients with ESLD.

The primary outcomes of interest were predictors of home palliative care in ESLD. Secondary outcomes included results of home palliative care in ESLD (assessing the impact on hospital readmissions through the number of emergency episodes and hospitalizations) and death at home in patients with ESLD.

Statistical Analyses

Categorical variables were specified as counts and percentages, and continuous variables were specified using mean and standard deviations when normally distributed and as medians and ranges otherwise. Comparisons between categorical variables were performed with the Pearson chi-square test or Fisher's exact test where appropriate, and comparisons between continuous variables were carried out using the Student's *t*-test for normally distributed variables or the Wilcoxon rank-sum test otherwise. Two-sided tests were applied and considered statistically significant when p-values were <0.05. Analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences for Mac (version 26).

Ethical Considerations

The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the Ethics Committee of Matosinhos Local Health Unit (131/CES/JAS). Being a noninterventional study of deceased patients, written informed consent was waived by the Ethics Committee.

Results

General Characterization of the Sample

Between 2017 and 2022, there were a total of 2558 patients followed by our palliative care team, with 78 patients diagnosed with ESLD (3.05%). Two patients with ESLD died from a cause unrelated to the evolution of chronic liver disease, and one patient had missing data. The total study population was 75 patients: 44% ($n = 33$) in the palliative homecare cohort and 56% ($n = 42$) in the inpatient setting (no-palliative homecare cohort). The general characteristics of this population are found in Tables 1 and 2.

The mean age was 68.00 ± 11.47 years, with 50% of patients being up to 70 years old and the majority of patients being male (77.3%; $n = 58$). The majority had a Karnofsky functionality scale of 50 to 70 (57.3%; $n = 43$). Overall, the main cause of ESLD was alcohol (76.0%; $n = 57$), followed by hepatitis C virus infection (13.3%; $n = 10$). Regarding the type of

decompensation, it was observed that, overall, the main types were ascites (47.6%; $n = 30$) and hepatic encephalopathy (23.8%; $n = 15$). The MELD-Na was 18.76 ± 6.01, with a median of 18.00 and half had a Child-Pugh class B score (50.7%; $n = 38$). On average, patients had been diagnosed with chronic liver disease for 3.79 ± 2.19 years and a palliative care intervention time of 9.45 ± 158.36 days, with a median of 30 days. The majority of patients (76.0%; $n = 57$) had hepatocarcinoma. The most prevalent symptoms in this population were pain 49.3% ($n = 37$), restlessness 49.3% ($n = 37$), and asthenia 24% ($n = 18$).

Table 1. Characteristics of Patients with ESLD Followed by the Palliative Care Team Between 2017 and 2022.

		n	%
Gender	Female	17	22.7
	Male	58	77.3
Karnofsky score	0-40	22	29.3
	50-70	43	57.3
	80-100	10	13.3
Etiology of chronic liver disease	Alcohol	57	76.0
	Metabolic dysfunction-associated fatty liver	1	1.3
	Other	1	1.3
	Hepatitis B virus	6	8.0
	Hepatitis C virus	10	13.3
Type of decompensation	Ascites	30	47.6
	Hepatic encephalopathy	15	23.8
	Upper gastrointestinal bleeding	3	4.8
	Spontaneous bacterial peritonitis	3	4.8
	Hepatorenal syndrome	5	7.9
	ACLF	7	11.1
Child-Pugh score	A	8	10.7
	B	38	50.7
	C	29	38.7
Hepatocarcinoma	Yes	57	76.0
	No	18	24.0
Place of death	Ward	50	66.7
	Home	25	33.3
Symptoms of patients with ESLD	Pain	37	49.3
	Asthenia	18	24.0
	Anorexia	12	16.0
	Nausea/vomiting	8	10.7
	Dyspnea	16	21.3
	Restlessness	37	49.3
	Insomnia	2	4.0

Factors Associated with Home Palliative Care in ESLD

Patients with ESLD in home palliative care had a higher average age of 72.52 ± 10.84 versus 64.45 ± 10.79 years ($T = 3.205$; $p = 0.002$) and a palliative care intervention time of 149.97 ± 196.23 days versus 43.69 ± 100.60 days ($T = 2.833$; $p = 0.007$). Those patients more often presented ascites and hepatic encephalopathy as decompensation ($\chi^2 = 11.024$; $p = 0.029$) and a diagnosis of hepatocarcinoma ($\chi^2 = 7.181$; $p = 0.007$; Tables 2 and 3).

Gender ($\chi^2 = 1.899$; $p = 0.266$), chronic liver disease etiology ($\chi^2 = 3.485$; $p = 0.470$), and Karnofsky functionality scale ($\chi^2 = 3.540$; $p = 0.176$) did not show differences between patients receiving homecare and patients in an inpatient setting.

MELD-Na values were identical between patients' palliative homecare cohort and no-palliative homecare cohort: 17.45 ± 5.37 versus 19.79 ± 6.35 ($T = -1.687$; $p = 0.096$). Also, the severity of the disease according to the Child-Pugh score ($\chi^2 = 5.418$; $p = 0.063$) and the length of illness 3.70 ± 2.34 versus 3.86 ± 2.10 ($T = -0.312$; $p = 0.756$) were similar.

A lower prevalence of restlessness was documented in patients undergoing home palliative care ($\chi^2 = 11.474$; $p = 0.001$).

Outcomes of Home Palliative Care in ESLD Patients

The number of emergency episodes and hospitalizations before and after home monitoring of patients with ESLD were compared. In terms of emergency episodes, there was a marked reduction with home monitoring through palliative care:

Table 2. Characterization of age, length of illness, and MELD-Na in the ESLD population and comparison in the home palliative care cohort.

	Total		Home palliative care cohort: Yes		Home palliative care cohort: No		
Variable	$\bar{X} \pm s$	Min-max $\tilde{X}$	$\bar{X} \pm s$	Min-max $\tilde{X}$	$\bar{X} \pm s$	Min-max $\tilde{X}$	*t*-Test (*p*)
Age	68.00 ± 11.47	38-90 70.00	72.52 ± 10.84	40-90 75.00	64.45 ± 10.79	38-81 67.50	**3.205 (0.002)**
Length of illness (years)	3.79 ± 2.19	1-10 3.00	3.70 ± 2.34	1-10 3.00	3.86 ± 2.10	1-10 3.00	−0.312 (0.756)
Palliative care intervention time (days)	90.45 ± 158.36	1-874 30.00	149.97 ± 196.23	3-874 75.00	43.69 ± 100.60	1-589 10.50	**2.833 (0.007)**
MELD-Na index	18.76 ± 6.01	9-34 18.00	17.45 ± 5.37	10-30 15.00	19.79 ± 6.35	9-34 19.00	−1.687 (0.096)

$\bar{X} \pm s$, mean ± standard deviation; Min-max, minimum-maximum; $\tilde{X}$, median; *t*-test (*p*), parametric test statistics (significance level) for comparing results between men and women. Statistically significant *p*-values are marked in bold.

Table 3. Factors associated with home palliative care in ESLD.

		Home palliative care Yes *n* (%)	No *n* (%)	Total *n* (%)	$\chi^2(p)$
Gender	Female	5 (15.2)	12 (28.6)	17 (22.7)	1.899 (0.266)
	Male	28 (84.8)	30 (71.4)	58 (77.3)	
Karnofsky score	0-40	6 (18.2)	16 (38.1)	22 (29.3)	3.540 (0.176)
	50-70	22 (66.7)	21 (50.0)	43 (57.3)	
	80-100	5 (15.2)	5 (11.9)	10 (13.3)	
Chronic liver disease etiology	Alcohol	26 (78.8)	31 (73.8)	57 (76.0)	0.251 (0.786)
	Other	7 (21.2)	11 (26.2)	18 (24.0)	
Type of decompensation	Ascites	18 (69.2)	12 (32.4)	30 (47.6)	**11.024 (0.029)**
	Hepatic encephalopathy	4 (15.4)	11 (29.7)	15 (23.8)	
	Gastrointestinal bleeding	1 (3.8)	2 (5.4)	3 (4.8)	
	Spontaneous bacterial peritonitis	1 (3.8)	2 (5.4)	3 (4.8)	
	Hepatorenal syndrome	2 (7.7)	3 (8.1)	5 (7.9)	
	ACLF	0 (0.0)	7 (18.9)	7 (11.1)	
Child-Pugh	A	5 (15.2)	3 (7.1)	8 (10.7)	5.418 (0.063)
	B	20 (60.6)	18 (42.9)	38 (50.7)	
	C	8 (24.2)	21 (50.0)	29 (38.7)	
Hepatocarcinoma	Yes	30 (90.9)	27 (64.3)	57 (76.0)	**7.181 (0.007)**
	No	3 (9.1)	15 (35.7)	18 (24.0)	
Patients' symptoms	Pain	17 (51.5)	20 (47.6)	37 (49.3)	0.112 (0.818)
	Asthenia	12 (36.4)	6 (14.3)	18 (24.0)	**4.938 (0.032)**
	Anorexia	8 (24.2)	4 (9.5)	12 (16.0)	2.979 (0.115)
	Nausea/vomiting	5 (15.2)	3 (7.2)	8 (10.7)	1.244 (0.453)
	Dyspnea	8 (24.2)	8 (19.0)	16 (21.3)	0.297 (0.777)
	Restlessness	9 (27.3)	28 (66.7)	37 (49.3)	**11.474 (0.001)**
	Insomnia	1 (3.0)	2 (4.8)	3 (4.0)	0.144 (0.999)
Local of death	Home	22 (66.7)	3 (7.1)	25 (33.3)	**29.464 (0.000)**
	Ward	11 (33.3)	39 (92.9)	50 (66.7)	

$\chi^2(p)$, chi-square independence test statistic (significance level). Statistically significant *p*-values are marked in bold.

Table 4. Outcomes of home palliative care in ESLD patients.

	Before home palliative care program	After home palliative care program	
Variable	$\bar{X} \pm s$	$\bar{X} \pm s$	*t*-Test (*p*)
Number of emergencies	2.61 ± 1.71	1.06 ± 1.48	**4.507 (0.000)**
Number of hospitalizations	0.94 ± 0.90	0.58 ± 0.75	1.926 (0.063)

$\bar{X} \pm s$, mean ± standard deviation; *T* (*p*), parametric test statistics (level of significance) for comparing results between patients considered for palliative care and those who were not. Statistically significant *p*-values are marked in bold.

2.61 ± 1.71 admissions versus 1.06 ± 1.48 admissions ($T = 4.507$; $p = 0.000$). Regarding the number of hospitalizations, a decrease was also observed: 0.94 ± 0.90 hospitalizations versus 0.58 ± 0.75 hospitalizations, but without significance ($T = 1.926$; $p = 0.063$). It was also found that home monitoring increased the probability of death at home by 66.7% versus 33.3% ($\chi^2 = 29.464$; $p = 0.000$; Table 4).

Death at Home in ESLD

Regarding the place of death of the 75 ESLD patients, 33.3% ($n = 25$) died at home. These patients had a higher mean age 72.20 ± 8.82 years versus 64.40 ± 10.99 years ($T = 4.267$; $p = 0.000$), a longer palliative care intervention time of 178.80 ± 211.78 days versus 46.28 ± 99.67 days ($T = 2.969$; $p = 0.006$), and a lower MELD-Na 16.68 ± 4.74 versus 19.80 ± 6.35 ($T = -2.171$; $p = 0.033$; Tables 5 and 6).

No differences were documented in relation to gender ($\chi^2 = 2.434$; $p = 0.151$), chronic liver disease etiology ($\chi^2 = 4.458$; $p = 0.307$), form of decompensation ($\chi^2 = 5.940$; $p = 0.260$), presence of hepatocarcinoma ($\chi^2 = 1.316$; $p = 0.390$), and symptoms and Karnofsky functionality scale ($\chi^2 = 1.625$; $p = 0.450$). Also, the severity of the disease according to the Child-Pugh score ($\chi^2 = 5.695$; $p = 0.058$) and the length of illness 3.60 ± 2.22

Table 5. Factors associated with death at home in ESLD.

		Death at home			
		Yes *n* (%)	No *n* (%)	Total *n* (%)	$\chi^2(p)$
Gender	Female	3 (12.0)	14 (28.0)	17 (22.7)	2.434 (0.151)
	Male	22 (88.0)	36 (72.0)	58 (77.3)	
Karnofsky score	0-40	6 (24.0)	16 (32.0)	22 (29.3)	1.625 (0.450)
	50-70	14 (56.0)	29 (58.0)	43 (57.3)	
	80-100	5 (20.0)	5 (10.0)	10 (13.3)	
Chronic liver disease etiology	Alcohol	19 (76.0)	38 (76.0)	57 (76.0)	0.001 (0.999)
	Other	6 (24.0)	12 (24.0)	18 (24.0)	
Type of decompensation	Ascites	10 (55.6)	20 (44.4)	30 (47.6)	5.940 (0.260)
	Hepatic encephalopathy	6 (33.3)	9 (20.0)	15 (23.8)	
	Gastrointestinal bleeding	0 (0.0)	3 (6.7)	3 (4.8)	
	Spontaneous bacterial peritonitis	0 (0.0)	3 (6.7)	3 (4.8)	
	Hepatorenal syndrome	2 (11.1)	3 (6.7)	5 (7.9)	
	ACLF	0 (0.0)	7 (15.6)	7 (11.1)	
Child-Pugh	A	4 (16.0)	4 (8.0)	8 (10.7)	5.695 (0.058)
	B	16 (64.0)	22 (44.0)	38 (50.7)	
	C	5 (20.0)	24 (48.0)	29 (38.7)	
Hepatocarcinoma	Yes	21 (84.0)	36 (72.0)	57 (76.0)	1.316 (0.390)
	No	4 (16.0)	14 (28.0)	18 (24.0)	
Patients' symptoms	Pain	10 (40.0)	27 (54.0)	37 (49.3)	1.307 (0.253)
	Asthenia	6 (24.0)	12 (24.0)	18 (24.0)	0.001 (0.999)
	Anorexia	7 (28.0)	5 (10.0)	12 (16.0)	4.018 (0.091)
	Nausea/vomiting	4 (16.0)	4 (8.0)	8 (10.7)	1.119 (0.429)
	Dyspnea	7 (28.0)	9 (18.0)	16 (21.3)	0.993 (0.375)
	Restlessness	10 (40.0)	27 (54.0)	37 (49.3)	1.307 (0.329)
	Insomnia	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (4.0)	1.563 (0.546)

$\chi^2(p)$, chi-square independence test statistic (significance level).

versus 3.88 ± 2.20 ($T = -0.518$; $p = 0.606$) were similar. The prevalence of restlessness (40% vs 54%) and ACLF (0% vs 15.6%) was higher in patients with in-hospital mortality.

Discussion

This study demonstrated that home palliative care was possible for 44% of the ESLD population, with 1/3 of patients dying at home. There are factors such as advanced age, longer palliative care intervention time, and the presence of hepatocarcinoma that seem to favor home care. We also document that home palliative care in ESLD translates into a greater probability of death at home, as well as a reduction in the number of emergency or hospitalization episodes.

A recent study shows the possibility of implementing hospital-level care at home for patients with cirrhosis.[22] However, there are very little data on the implementation of home palliative care in patients with ESLD.[27] With this study we demonstrated that it is possible to implement home palliative care in ESLD and that 44% of the population analyzed had access to this response, especially when in the presence of advanced age, hepatocarcinoma, or ascites. In fact, advanced age has been identified as factors associated with referral to hospice[23,28] as well as hepatocarcinoma or ascites.[29] Despite the apparent consistency of data, there are differences between home support through palliative care and hospice care, a reality not always present in all countries. We also document that home palliative care appears to be influenced by follow-up time; patients with a longer palliative care intervention time were more likely to receive homecare. We believe that these data are related to the ability to discuss advance care planning, as has been advocated by some studies,[30] combined with the fact that these patients possibly have a less severe disease. We must highlight that the MELD-Na score is low in this study population and that ACLF, which has a very poor prognosis,[31] was more common in inward patients.

We also found in this study that home palliative care translates into a significant reduction in the number of emergency admissions, as well as a trend toward fewer hospitalizations. Although an economic analysis of this impact has not been carried out, we can conclude that reducing pressure at the hospital level will have positive impacts in terms of direct costs. In fact, the data obtained reinforce information from other studies that have demonstrated the positive impact in economic terms of implementing palliative care in ESLD.[14,32] A previous study also demonstrated that palliative care intervention resulted in increased time to first readmission and more days alive out of hospital.[33] Another more recent study also showed that the

Table 6. Comparison of age, length of illness, and MELD-Na in ESLD patients with death at home.

	Death at home in ESLD				
	Yes		No		
Variable	$\bar{X} \pm s$	Min-max $\tilde{X}$	$\bar{X} \pm s$	Min-max $\tilde{X}$	*t*-Test (*p*)
Age	75.20 ± 8.82	58-90 77.00	64.40 ± 10.99	38-82 67.50	**4.267 (0.000)**
Length of illness (years)	3.60 ± 2.22	1-10 3.00	3.88 ± 2.20	1-10 3.00	−0.518 (0.606)
Palliative care intervention time (days)	178.80 ± 211.78	3-874 87.00	46.28 ± 99.67	1-589 13.00	**2.969 (0.006)**
MELD-Na index	16.68 ± 4.74	10-30 15.00	19.80 ± 6.35	9-34 19.00	**−2.171 (0.033)**

$\bar{X} \pm s$, mean ± standard deviation; *T* (*p*), parametric test statistics (level of significance) for comparing results between patients considered for palliative care and those who were not. Statistically significant *p*-values are marked in bold.

use of palliative care in ESLD resulted in reduction in hospital admissions, highlighting its potential role in reducing unnecessary hospitalizations and in better-coordinated care.[34]

We found that home palliative care increases the probability of death at home. In this study, 33.3% of the population analyzed died at home, a higher value than described by other studies that point to death rates at home of 20% to 25%.[9,23] In our study, we documented that the presence of advanced age, longer palliative care intervention time, and lower MELD-Na seem to favor death at home. Although some studies suggest that the MELD-Na score[35] or specific prognostic scales[36] can induce referral to hospice, the question remains whether this reality can be applied to death at home. Perhaps we can say that the reasons for the probability of death at home are speculative. Possibly, more than clinical data, the cultural framework and the responses of the available health systems are relevant. We cannot assume location of death as a marker of quality of end-of-life care. Some patients may not have access to adequate care, support, or medication access at home. Therefore, certain patients with ESLD may have a quality end of life in an inpatient setting.

We documented that the most prevalent symptoms in this population with ESLD were close to the values described in the review by Peng et al.,[5] with a considerable percentage of patients experiencing restlessness, possibly as a marker of terminality. We must also notice that the prevalence of restlessness was higher in patients with in-hospital mortality, which likely implies that these patients could not be supported in the home environment.

There are some limitations in this study. First, the sample size is small, with only a few patients receiving home palliative care. This limited number decreases the study's power and may restrict our ability to identify statistically significant differences between the palliative home care cohort and the no-palliative home care cohort. Additionally, the study's single-center and retrospective design introduces potential bias, and the geographic, demographic, and provider practice variations may limit the generalizability of our findings to other centers. Furthermore, as a retrospective study, we were unable to collect data on patient satisfaction or family perspectives, which are crucial elements in advance care planning. Finally, we must acknowledge the high percentage of hepatocarcinoma in this study population (76%).

Despite these limitations, a key strength of this study is that the principles and potential benefits of home palliative care apply across all healthcare settings. This study, one of the few to specifically examine home palliative care for patients with ESLD, confirmed its benefits and has the potential to enhance the integration of home palliative care for patients with ESLD. We must underline the importance of the topic for the scientific community and further enrich the existing knowledge in the area of palliative care and ESLD, as suggested by Patel et al.[18] We believe that the results of this work will justify further investigations.

Conclusion

In conclusion, this study analyzed trends of home palliative care in ESLD and outcomes associated with home palliative care. We found a high rate of patients with ESLD followed at home, as well as a death rate at home for this population in line with that described in the literature. Home palliative care and death at home in patients with ESLD differs based on demographics and disease complications, with a positive impact of home follow-up translated into a reduction in hospital admissions. This is one of the few studies on home palliative care in ESLD and aims to underscore the need for further investigation. This study may signal alert and reflection on the potential benefit of home palliative care and improve the care provided to ESLD patients.

Acknowledgments

The authors would like to thank the support given by Professor Celeste Navarro Morais.

Author Contributions

HMO is the principal investigator of the study. HMO-led conceptualization, design, data collection, and data analysis. HMO participated in coding, thematic analysis, descriptive analysis, and manuscript writing. CR, FR, and RN participated in conceptualization, interpretation of results, and writing the manuscript. All authors discussed the interpretation of findings and took responsibility for data integrity and analysis. All authors provided critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Ethical Approval

The study protocol followed the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the hospital ethical commission (131/CES/JAS).

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iD

Hugo M. Oliveira https://orcid.org/0000-0002-3732-4530

References

1. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245-266. doi:10.1016/S2468-1253(19)30349-8
2. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(12):2650-2666. doi:10.1016/j.cgh.2019.07.060
3. Da Rocha MC, Marinho RT, Rodrigues T. Mortality associated with hepatobiliary disease in Portugal between 2006 and 2012. *GE Port J Gastroenterol*. 2018;25(3):123-131. doi:10.1159/000484868
4. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-231. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013
5. Peng JK, Hepgul N, Higginson IJ, Gao W. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Palliat Med*. 2019;33(1):24-36. doi:10.1177/0269216318807051
6. Asrani SK, Kouznetsova M, Ogola G, et al. Increasing health care burden of chronic liver disease compared with other chronic diseases, 2004–2013. *Gastroenterology*. 2018;155(3):719-729.e4. doi:10.1053/j.gastro.2018.05.032
7. Bajaj JS, Reddy KR, Tandon P, et al. The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2016;64(1):200-208. doi:10.1002/hep.28414
8. Volk ML, Tocco RS, Bazick J, Rakoski MO, Lok AS. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(2):247-252. doi:10.1038/ajg.2011.314
9. Altaii H, Al-Kindi SG, Yaqoob Z, Al-Khazaraji A, Romero-Marrero C. Place of death and hospice utilization among patients who die from cirrhosis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):142-143. doi:10.1016/j.cgh.2017.07.007
10. Radbruch L, De Lima L, Knaul F, et al. Redefining palliative care—a new consensus-based definition. *J Pain Symptom Manage*. 2020;60(4):754-764. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.04.027
11. Quinn S, Campbell V, Sikka K. Sooner rather than later: early hospice intervention in advanced liver disease abstract. *Liver Nursing*. 2017;98(2):18-22. doi:10.12968/gasn.2017.15.Sup5.S18
12. Kathpalia P, Smith A, Lai JC. Underutilization of palliative care services in the liver transplant population. *World J Transplant*. 2016;6(3):594. doi:10.5500/wjt.v6.i3.594
13. Baumann AJ, Wheeler DS, James M, Turner R, Siegel A, Navarro VJ. Benefit of early palliative care intervention in End-stage liver disease patients awaiting liver transplantation. *J Pain Symptom Manage*. 2015;50(6):882-886.e2. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.07.014
14. Barnes A, Woodman RJ, Kleinig P, Briffa M, To T, Wigg AJ. Hepatobiliary and pancreatic: early palliative care referral in patients with end-stage liver disease is associated with reduced resource utilization. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(5):840-845. doi:10.1111/jgh.14877
15. Adejumo AC, Kim D, Iqbal U, et al. Suboptimal use of inpatient palliative care consultation may lead to higher readmissions and costs in End-stage liver disease. *J Palliat Med*. 2020;23(1):97-106. doi:10.1089/jpm.2019.0100
16. Riolfi M, Buja A, Zanardo C, Marangon CF, Manno P, Baldo V. Effectiveness of palliative home-care services in reducing hospital admissions and determinants of hospitalization for terminally ill patients followed up by a palliative home-care team: a retrospective cohort study. *Palliat Med*. 2014;28(5):403-411. doi:10.1177/0269216313517283
17. Verma S, Hingwala J, Low JTS, et al. Palliative clinical trials in advanced chronic liver disease: challenges and opportunities. *J Hepatol*. 2023;79(5):1236-1253. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.018
18. Patel AA, Woodrell C, Ufere NN, et al. Developing priorities for palliative care research in advanced liver disease: a multidisciplinary approach. *Hepatol Commun*. 2021;5(9):1469-1480. doi:10.1002/hep4.1743
19. Rogal SS, Hansen L, Patel A, et al. AASLD Practice guidance: palliative care and symptom-based management in decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2022;76(3):819-853. doi:10.1002/hep.32378
20. Poonja Z, Brisebois A, Van Zanten SV, Tandon P, Meeberg G, Karvellas CJ. Patients with cirrhosis and denied liver transplants rarely receive adequate palliative care or appropriate management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(4):692-698. doi:10.1016/j.cgh.2013.08.027
21. Fricker ZP, Serper M. Current knowledge, barriers to implementation, and future directions in palliative care for End-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2019;25(5):787-796. doi:10.1002/lt.25434
22. Kahn-Boesel O, Mitchell H, Li L, et al. Hospital-Level Care at Home for Patients with Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2024 May;69(5):1669-1673. doi:10.1007/s10620-024-08361-5

23. Kaplan A, Fortune B, Ufere N, Brown RS, Rosenblatt R. National trends in location of death in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2021;27(2):165-176. doi:10.1002/lt.25952
24. Crooks V, Waller S, Smith T, Hahn TJ. The use of the Karnofsky performance scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *J Gerontol*. 1991;46(4):M139-M144. doi:10.1093/geronj/46.4.m139
25. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-470. doi:10.1053/jhep.2001.22172
26. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-649. doi:10.1002/bjs.1800600817
27. Fukui N, Golabi P, Otgonsuren M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. Demographics, resource utilization, and outcomes of elderly patients with chronic liver disease receiving hospice care in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(11):1700-1708. doi:10.1038/ajg.2017.290
28. O'Leary JG, Tandon P, Reddy KR, et al. Underutilization of hospice in inpatients with cirrhosis: The NACSELD experience. *Dig Dis Sci*. 2020;65(9):2571-2579. doi:10.1007/s10620-020-06168-8
29. Holden JH, Shamseddeen H, Johnson AW, et al. Palliative care and hospice referrals in patients with decompensated cirrhosis: what factors are important? *J Palliat Med*. 2020;23(8):1066-1075. doi:10.1089/jpm.2019.0501
30. Carbonneau M, Davyduke T, Spiers J, Brisebois A, Ismond K, Tandon P. Patient views on advance care planning in cirrhosis: a qualitative analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;18(2018):4040518. doi:10.1155/2018/4040518
31. Perricone G, Jalan R. Acute-on-Chronic liver failure: a distinct clinical syndrome that has reclassified cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;14(5):171-175. doi:10.1002/cld.857
32. Patel AA, Walling AM, May FP, Saab S, Wenger N. Palliative care and health care utilization for patients with End-stage liver disease at the End of life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(10):1612-1619.e4. doi:10.1016/j.cgh.2017.01.030
33. Shinall MC, Karlekar M, Martin S, et al. COMPASS: A pilot trial of an early palliative care intervention for patients with end-stage liver disease. *J Pain Symptom Manage*. 2019;58(4):614-622.e3. doi:10.1016/j.jpainsymman.2019.06.023
34. Shehadah A, Yu Naing L, Bapaye J, et al. Early palliative care referral may improve end-of-life care in end-stage liver disease patients: a retrospective analysis from a non-transplant center. *Am J Med Sci*. 2024;367(1):35-40. doi:10.1016/j.amjms.2023.10.006
35. Brown C, Aksan N, Muir AJ. MELD-Na Accurately predicts 6-month mortality in patients with decompensated cirrhosis: Potential trigger for hospice referral. *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(10):902-907. doi:10.1097/MCG.0000000000001642
36. Brown C, Aksan N, Muir AJ. Consider hospice in end-stage liver disease prognostic scale to open discussions regarding six-month mortality. *JGH Open*. 2023;7(4):278-285. doi:10.1002/jgh3.12889

Artigo 4 – Symptom Burden in End-Stage Liver Disease: A prospective cohort study of the symptoms experienced by patients and the role of palliative care

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Check for updates

THERAPEUTIC ADVANCES in
Gastroenterology

Original Research

Symptom burden in end-stage liver disease: a prospective cohort study of the symptoms experienced by patients and the role of palliative care

Ther Adv Gastroenterol

2025, Vol. 18: 1–14

DOI: 10.1177/17562848251353624

© The Author(s), 2025.
Article reuse guidelines: sagepub.com/journals-permissions

Hugo M. Oliveira, Filipa Ribeiro, Graça Lopes, Eliana Frias, Filipe Andrade, Verónica Guiomar, Eduardo Eiras, Francisca Rego and Rui Nunes

Abstract

Background: Liver disease is a leading cause of morbidity and mortality. Patients with end-stage liver disease (ESLD) experience multiple physical symptoms. Despite the poor prognosis and significant symptom burden, palliative care integration remains limited.

Objectives: To assess the symptom burden in ESLD patients, the viability of applying a symptom scale in routine evaluations, and to assess the impact of palliative care on symptom management.

Design: Observational, prospective cohort study.

Methods: We prospectively included patients with chronic liver disease following their first episode of decompensation or diagnosis of hepatocarcinoma (HCC). Data collected included patient demographics, ESLD etiology, history of decompensation, and patient-reported symptom burden. Two-sided tests were used to identify factors of disease severity and evaluate the benefits of palliative care intervention.

Results: Forty-four patients were assessed, divided into two cohorts: palliative care cohort (52.3%; $n = 23$) and hepatology care cohort (47.7%; $n = 21$). Patients in the palliative care cohort were older (69.35 ± 11.71 vs 59.86 ± 7.11 years; $p = 0.002$), had lower functional status (59.13 ± 2.51 vs 72.38 ± 2.92; $p = 0.002$), and higher prevalence of unstable decompensated cirrhosis (60.9% vs 28.6%; $p = 0.043$) and HCC ($p < 0.001$). This cohort reported a higher overall symptom burden, with rates of 82.6% for asthenia, 65.2% for pain, and 56.5% for anorexia. Palliative care interventions tended to reduce the prevalence of pain, anorexia, and dyspnea, with a significant decrease in pain intensity from 86.7% to 23.1% ($p = 0.008$) and asthenia intensity from 100% to 84.2% ($p < 0.001$).

Conclusion: Significant differences in symptom prevalence were observed between the two cohorts, likely due to specific clinical characteristics of each group. The use of a symptom assessment scale proved to be simple and effective, revealing a high prevalence of symptoms. Palliative care was associated with a positive impact on symptom management.

Trial registration: NCT06181474.

Plain language summary

Managing symptoms in advanced liver disease: how palliative care helps

Liver disease is a major health issue, with people with severe liver disease often facing many uncomfortable symptoms. This study aimed to understand the symptoms experienced by patients with severe liver disease, how these symptoms relate to the

Correspondence to:
Hugo M. Oliveira
Department of Social Sciences and Health, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

Palliative Care Unit, Matosinhos Local Health Unit, Hospital Pedro Hispano, Rua Dr. Eduardo Torres, Senhora da Hora, 4464-513 Matosinhos, Portugal
hugo.oliveira@ulsm.min-saude.pt

Filipa Ribeiro
Graça Lopes
Eliana Frias
Palliative Care Unit, Matosinhos Local Health Unit, Matosinhos, Portugal

Filipe Andrade
Verónica Guiomar
Eduardo Eiras
Hepato-Bilio-Pancreatic Oncology Group, Matosinhos Local Health Unit, Matosinhos, Portugal

Francisca Rego
Rui Nunes
Department of Social Sciences and Health, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

Creative Commons CC BY: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) which permits any use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the Sage and Open Access pages (https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage).

severity of their condition, and the way palliative care could help manage these symptoms. The researchers included patients who had recently experienced a worsening of their condition or were diagnosed with liver cancer. The study involved 44 patients, divided into two groups: one receiving palliative care (23 patients) and another receiving standard liver care (21 patients). The palliative care group had older patients with more severe symptoms. Palliative care was found to help reduce the pain and improve the management of other symptoms. The study found notable differences in symptoms between the two groups, likely because of the unique health conditions of each one of them. Overall, palliative care can have a positive effect on managing symptoms for those patients.

Keywords: end-stage liver disease, hepatology, liver cirrhosis, pain, palliative care

Received: 25 February 2025; revised manuscript accepted: 12 June 2025.

Introduction

Liver cirrhosis represents an advanced stage in the continuum of liver disease, initially characterized by an asymptomatic period known as compensated cirrhosis. This phase can progress to decompensated cirrhosis when complications associated with portal hypertension or liver dysfunction, such as ascites, hepatic encephalopathy, or hepatocarcinoma (HCC), arise.[1,2] The transition to the end-stage liver disease (ESLD) phase, through the appearance of one or more complications, translates into a reduction in survival, which, on average, is estimated at 2 years.[1] In addition to these complications, some patients may develop acute-on-chronic liver failure (ACLF), a clinical syndrome characterized by multiple organ dysfunctions and high short-term mortality after an episode of liver decompensation.[3,4] Recent evidence indicates that the clinical phenotype of each patient has a significant impact on prognosis.[5,6] Patients may present with pre-ACLF, defined as acute decompensation of cirrhosis that progresses to ACLF within a 90-day follow-up period; unstable decompensated cirrhosis (UDC), characterized by rehospitalization due to acute decompensation within 3 months of the initial episode; or stable decompensated cirrhosis (SDC), referring to those who do not require rehospitalization for acute decompensation during the same timeframe.[5,6]

Liver disease is a leading global cause of morbidity and mortality, accounting for approximately 1–2 million deaths/year,[7,8] primarily affecting the young adult population (25–64 years).[9] The SUPPORT study indicates that patients experiencing their first hospitalization episode present a 29% mortality rate, with another 29% patients dying within the first year.[10] This study demonstrated that patients with ESLD experience a marked decline in quality of life, characterized by a wide range of physical, cognitive, and social symptoms that are often challenging to manage.[10] Commonly reported symptoms include pain, dyspnea, fatigue, and mental confusion.[10] A 2019 meta-analysis conducted by Peng et al.[11] reported symptom prevalence ranging from 30% to 79% for pain, 20% to 88% for dyspnea, 56% to 68% for muscle cramps, 52% to 86% for asthenia, and 47% to 64% for pruritus. Notably, the majority of the studies included in the analysis reported the presence of only one or two symptoms per patient.[11]

Palliative care is a specialized, multidisciplinary medical care that addresses the physical, psychological, social, and spiritual needs of patients with advanced illness and their caregivers, regardless of prognosis and survival.[12,13] Furthermore, a pivotal study by Baumann et al.[14] demonstrated that referral to palliative care for patients on the liver transplant list resulted in symptomatic improvement. Moreover, a growing body of evidence highlights the benefits of implementing palliative care in ESLD patients. In addition to symptomatic control, palliative care teams facilitate timely discussion of the care plan, helps in reducing unnecessary hospitalizations and in better-coordinated care, also being important in supporting caregivers,[10,15,16] which led to

publication by the American Association for the Study of the Liver of the first recommendations on integrating palliative care and symptom management in patients with decompensated cirrhosis and incorporating palliative care elements into multidisciplinary decision-making for patients with HCC.[17,18] Despite increasing recognition of the benefits of early palliative care in ESLD, multiple studies have identified significant barriers to its implementation by specialists.[19,20] These include the widespread misconception among patients that palliative care is exclusively associated with end of life, the continued prioritization of curative treatment strategies by attending physicians, and the insufficient number of available palliative care specialists.[19,20]

One crucial question that emerged is when to refer ESLD patients to palliative care. In fact, traditional models, such as the Supportive & Palliative Care Indicators Tool (SPICT) and the NECPAL CCOMS-ICO Tool©, identify patients with signs of deterioration in their health status, but fail to present objective data on the severity of underlying liver disease.[21,22] Specific models for ESLD patients have been developed, aiming to demonstrate the relationship between several variables, like the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score, associated mortality, and the implementation of palliative care.[23–25] However, these models, which tend to be mathematical, may not be able to demonstrate patient frailty or symptomatic burden. Effectively, studies show that even with low MELD scores, up to 70% of these patients may present with a high symptom burden.[26]

The primary objectives of this observational study are to assess the symptom burden experienced by ESLD patients, the viability of implementing a symptom scale in routine evaluations of ESLD patients, and to evaluate the intervention of palliative care on the symptom burden of ESLD patients. We also aim to explore the correlation of the symptom burden with MELD-sodium (MELD-Na) score and each patient's clinical phenotype.

Materials and methods

Study design

This study is an observational, prospective cohort study of patients with chronic liver disease following their first episode of decompensation or diagnosis of stage C or D HCC, according to the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) criteria.[27] The reporting of this study conforms to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement (Figure 1 and Supplemental Material).[28]

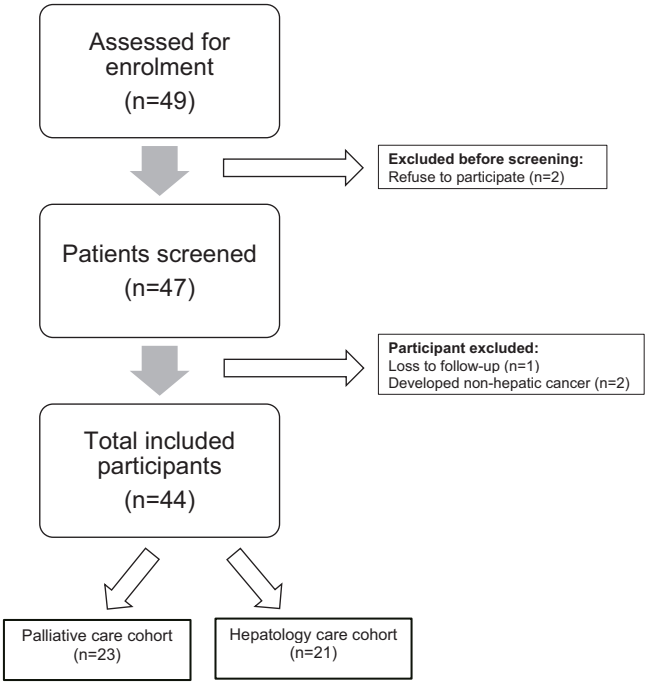


Figure 1. STROBE flow chart.
STROBE, Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology.

Patients and setting

Between January and October 2024, all adult patients with chronic liver disease were consecutively enrolled following either their first episode of decompensation or a new diagnosis of HCC. Recruitment took place at a Portuguese secondary referral urban hospital equipped with comprehensive facilities, including integrated hepatology, oncology, and palliative care services. The study employed a convenience and purposive sampling strategy without randomization. Exclusion criteria included: (1) patients under 18 years old; (2) patients with chronic liver disease who died from causes unrelated to the disease progression; (3) presence of HCC without cirrhosis; (4) presence of non-hepatic cancer; and (5) persistent hepatic encephalopathy, psychiatric disorders, dementia, or other cognitive impairments preventing informed consent.

Eligible patients were approached by the study staff (which included a physician or a nurse) to obtain informed consent. Referrals to palliative care were carried out independently by the clinicians, without influence from the study staff. During the study period, a total of 49 patients were assessed for eligibility. Of these, five patients (10.2%) were excluded: two declined to participate, one was lost to follow-up, and two developed non-hepatic malignancies during the follow-up period. The final analysis included 44 patients, who were stratified into two cohorts: those referred to palliative care, comprising the palliative care cohort, and those managed exclusively by hepatology services, comprising the hepatology care cohort.

Data collection

Clinical characteristics were collected from electronic medical records at the time of enrollment and during subsequent follow-up chart reviews. These included the etiology of liver disease, classified as alcohol-related, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, viral hepatitis B or C, or other causes. Additional data comprised cirrhosis-related complications such as ascites, hepatic encephalopathy, and esophageal variceal bleeding; disease severity measured by the MELD-Na and Child-Pugh scores; functional status assessed using the Karnofsky Performance Scale; and comorbidities evaluated through the Charlson Comorbidity Index.[26,29–31]

Patient-reported symptom burden was assessed resorting to the revised Edmonton Symptom Assessment System (ESAS-r) scale.[32,33] The ESAS-r evaluates the severity of nine common symptoms experienced by patients with serious illnesses (pain, tiredness, nausea, depression, anxiety, drowsiness, appetite, well-being, and shortness of breath), with an option to include a 10th symptom. We specifically included cramps and pruritus, which are prevalent in patients with chronic liver disease. Symptoms were rated on a numerical scale from 0 to 10 (0 indicating absence and 10 indicating the worst severity). The choice for this scale was due not only to its recurrent use among palliative care teams but also to existing studies demonstrating its applicability in patients with ESLD.[34]

All patients underwent a minimum of two assessments. In the palliative care cohort, symptoms were evaluated at the initial consultation and reassessed 5 days following the intervention. In the hepatology care cohort, assessments were conducted 1 month after the episode of decompensation and again 3 months later.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using Statistical Package for the Social Sciences for Mac (version 26), IBM® SPSS®. Descriptive statistics were used to present continuous variables as mean and standard deviation, and categorical variables as frequency and percentage. For each item of the ESAS scale, we report the overall symptom prevalence and the percentage of patients with a moderate to severe symptom burden (defined as an individual item score ≥ 4). The statistical significance of the differences between the two groups was assessed using the appropriate tests. Comparisons between categorical variables were performed with the Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test, where appropriate. Comparisons between continuous variables were carried out using Student's t test for normally distributed variables. If it was not possible to apply the t test, we resorted to the nonparametric Mann-Whitney test. The nonparametric Wilcoxon test was used to compare related (paired) results. Statistical significance was determined by a two-sided p-value of less than 0.05, or a 95% confidence interval that did not include 1.

Ethical considerations

The study protocol complied with the ethical principles outlined in the 1975 Declaration of Helsinki and was approved in advance by the institutional Ethics Committee (reference number 131/CES/JAS). Informed consent was obtained from all participants, who received no financial compensation for their participation. To ensure anonymity, all personal identifiers were removed, and each participant was assigned an alphanumeric code, accessible only to the principal investigator. The study was registered on ClinicalTrials.gov under the identification number NCT06181474.

Results

General characterization of the sample

A total of 44 patients were evaluated, and all their data were complete. They were divided into two

cohorts: those referred to palliative care (52.3%; $n=23$—palliative care cohort) and those receiving standard hepatology care (47.7%; $n=21$—hepatology care cohort). Most patients were male, with similar distributions in both groups (Table 1). The average age of participants was 64.82 ± 10.80 years (Table 2), with the palliative care cohort being older compared to the hepatology care cohort (69.35 ± 11.71 vs 59.86 ± 7.11 years; $p=0.002$). Karnofsky functional status revealed that the palliative care group had a lower average score compared to the hepatology cohort (59.13 ± 2.51 vs 72.38 ± 2.92; $p=0.002$). According to the Charlson Comorbidity Index, patients in the palliative care cohort had a higher score versus those in the hepatology care cohort (6.52 ± 1.81 vs 3.95 ± 1.63; $p<0.001$).

The main cause of ESLD was alcohol 72.7% ($n=32$), with similar distributions in both groups. Main forms of decompensation included ascites (44.7%; $n=17$) and hepatic encephalopathy (21.1%; $n=8$), with similar distributions between cohorts (Table 1). The MELD-Na score documented in the population undergoing palliative care follow-up was 20.43 ± 1.43 versus 16.81 ± 1.31 ($p=0.071$). Notably, there was a progressive improvement in the MELD-Na score over time for the hepatology cohort (from 16.81 ± 1.31 to 13.90 ± 1.15; $p=0.017$).

Regarding the clinical phenotype, the palliative care group had a higher prevalence of UDC type (60.9% vs 28.6%; $p=0.043$). Average hospitalization rates were similar for both cohorts (1.57 ± 0.95 vs 1.48 ± 1.08; $p=0.414$), as were rates of decompensation (2.09 ± 1.38 vs 1.62 ± 1.07; $p=0.219$). The prevalence of HCC in the study population was 38.6%, with 10 patients in BCLC stage C and 7 in stage D, all within the palliative care cohort ($p<0.001$). During the follow-up period, 50% ($n=22$) of the patients died, with 87% ($n=20$) of those belonging to the palliative care cohort ($p<0.001$).

Symptomatic burden in ESLD patients

In the studied population, four symptoms were reported with a prevalence exceeding 30%: asthenia (77.3%), pain (43.2%), anorexia (43.2%), and drowsiness (34.1%). In contrast, the prevalence of cramps and pruritus (specific symptoms of ESLD) was low, at 9.1% and 0%, respectively.

The palliative care cohort exhibited (Figure 2) a higher overall symptom burden, with rates of 82.6% for asthenia, 65.2% for pain, and 56.5% for anorexia at initial assessment. Notably, all patients with asthenia reported a moderate to high intensity. In terms of pain, 86.7% ($n=13$) rated it as moderate to high intensity.

In contrast, the hepatology care cohort exhibited a significantly higher proportion of asymptomatic patients and generally reported symptoms of lower intensity. At the initial assessment, the prevalence rates were 71.4% for asthenia, 42.9% for drowsiness, 28.6% for anorexia, and 23.8% for pain. Within this cohort, 46.7% ($n=7$) of patients described asthenia as moderate to severe, while 44.4% ($n=4$) rated drowsiness as of moderate intensity. By the 3-month reassessment following the initial decompensation event, the prevalence of asthenia and drowsiness had declined substantially to 42.8% and 19.0%, respectively.

Impact of palliative care on symptom burden

On average, there were 44.43 ± 40.06 days between the initial decompensation and the evaluation by the palliative care team. Five days following the initial intervention by the palliative care team, the prevalence of pain decreased (Table 3) to 56.5%, anorexia to 47.8%, and dyspnea to 21.7%. Moderate to high intensity pain showed a reduction from 86.7% to 23.1% ($p=0.008$). The prevalence of asthenia remained unchanged at 82.6%, but there was a reduction of moderate to high intensity asthenia, from 100% to 84.2% ($p<0.001$). Furthermore, anxiety and depression symptoms worsened between the two assessments (Figure 2).

During the follow-up period, the palliative care cohort exhibited a mortality rate of 87% ($n=20$). The mean duration from the initial palliative care assessment to death was 55.55 ± 59.42 days, with 50% of patients surviving for at least 90 days following the assessment.

Discussion

Our study shows the considerable symptom burden in patients with ESLD, with significant differences in symptom prevalence between the palliative care and hepatology care cohorts, possibly due to specific clinical characteristics of each

Table 1. Characterization of the population and underlying liver disease.

Characteristics of patients or disease	Palliative care cohort *n* (%)	Hepatology care cohort *n* (%)	Total *n* (%)	*p*
Gender				
Female	4 (17.4)	3 (14.3)	7 (15.9)	0.999
Male	19 (82.6)	18 (85.7)	37 (84.1)	
Chronic liver disease etiology				
Alcohol	15 (65.2)	17 (81.0)	32 (72.7)	0.242
Other	8 (34.8)	4 (19.0)	12 (27.3)	
Type of decompensation				
Ascites	9 (52.9)	8 (38.1)	17 (44.7)	n.d.
Hepatic encephalopathy	1 (5.9)	7 (33.3)	8 (21.1)	
Gastrointestinal bleeding	2 (11.8)	5 (23.8)	7 (18.4)	
Spontaneous bacterial peritonitis	1 (5.9)	1 (4.8)	2 (5.3)	
Hepatorenal syndrome	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.6)	
ACLF	3 (17.6)	0 (0.0)	3 (7.9)	
Type of decompensation				
Ascites	9 (52.9)	8 (38.1)	17 (44.7)	0.360
Other	8 (47.1)	13 (61.9)	21 (55.3)	
Clinical phenotype				
Stable decompensated cirrhosis	7 (30.4)	14 (66.7)	21 (47.7)	**0.043**
Unstable decompensated cirrhosis	14 (60.9)	6 (28.6)	20 (45.5)	
Acute event	2 (8.7)	1 (4.8)	3 (6.8)	
Hepatocarcinoma				
Yes	17 (73.9)	0 (0.0)	17 (38.6)	**<0.001**
No	6 (26.1)	21 (100.0)	27 (61.4)	
Child-Pugh				
A	6 (26.1)	3 (14.3)	9 (20.5)	0.103
B	13 (56.5)	8 (38.1)	21 (47.7)	
C	4 (17.4)	10 (47.6)	14 (31.8)	
Death during follow-up				
Yes	20 (87.0)	2 (9.5)	22 (50.0)	**<0.001**
No	3 (13.0)	19 (90.5)	22 (50.0)	

p, significance level.
ACLF, acute-on-chronic liver failure; n.d., not detectable.
Statistically significant findings are marked in bold.

Table 2. Characterization of age, Charlson index, Karnofsky score, MELD-Na, number of hospitalizations, and number of decompensations.

Variable	Total		Palliative care cohort		Hepatology care cohort		*p*
	n $\bar{X} \pm s$	IQR $\tilde{X}$	n $\bar{X} \pm s$	IQR $\tilde{X}$	n $\bar{X} \pm s$	IQR $\tilde{X}$	
Age	44 64.82 ± 10.80	57–74 63.00	23 69.35 ± 11.71	62–79.5 69.00	21 59.86 ± 7.11	56–63 59.00	**0.002**
Charlson index	44 5.30 ± 2.14	3–7 5–50	23 6.52 ± 1.81	6–8 7.00	21 3.95 ± 1.63	3–5 3.00	**0.000**
Karnofsky score	44 65.45 ± 14.22	50–80 80	23 59.13 ± 2.51	50.00–70.00 60.00	21 72.38 ± 2.92	60.0–80.0 70.0	**0.002**
MELD-Na	44 18.70 ± 6.66	15.0–22.0 19.0	23 20.43 ± 1.43	15.0–25.5 20.0	21 16.81 ± 1.31	13.0–20.0 18.0	0.071
Number of hospitalizations	44 1.52 ± 1.00	1–2 1.00	23 1.57 ± 0.95	1–2 2.00	21 1.48 ± 1.08	1–1 1.00	0.414
Number of decompensations	44 1.86 ± 1.25	1–3 1.00	23 2.09 ± 1.38	1–3 2.00	21 1.62 ± 1.07	1–2 1.00	0.219

$\bar{X} \pm s$, mean ± standard deviation; $\tilde{X}$, median; *p*, significance level for comparing results between palliative care cohort and hepatology care cohort. Statistically significant findings are marked in bold.
IQR, interquartile range; MELD-Na, model for end-stage liver disease-sodium.

group. We highlight that the palliative care group involved older patients, with a worse functional score and higher comorbidities. In this context, implementing a symptom assessment scale in routine evaluations proved to be simple and effective. Palliative care was associated with a reduction in symptom burden, spotlighting the need for its broader integration in ESLD care.

We documented a prevalence of asthenia, pain, anorexia, and drowsiness in this population, which closely aligns with the data reported by Peng et al.,[11] corroborating findings from the SUPPORT study, which emphasizes the substantial symptom burden experienced by patients with ESLD.[10] However, with no explanation found for this difference, the prevalence of cramps and pruritus in our study was significantly lower.[11] We found considerable differences in symptom prevalence between patients referred to palliative care and those who were exclusively monitored by hepatology. Patients in the latter group exhibited a higher proportion of asymptomatic cases and generally reported symptoms of lower intensity.

Although the two cohorts shared similar characteristics, including the etiology of ESLD, type of decompensation, number of hospitalizations, and notably comparable MELD-Na scores, there may be no direct association between MELD score and symptomatic burden. This observation aligns with previous studies suggesting that the MELD scale does not reliably reflect either the need for palliative care or the intensity of symptomatology.[26,34–39] We identified other specific differences between the populations. Patients in the palliative care cohort tended to be older, had lower functional status, and exhibited more comorbidities. These observations corroborate studies indicating that older patients are more likely to be referred to palliative care,[40–43] in addition to support the classic models for identifying patients with deterioration in their health status, such as SPICT and NECPAL.[21,22] In fact, the functional status appears to be the most consistent parameter between classical models and more specialized models for the ESLD population.[23–25] In addition, some studies indicate that lower functional status is associated with a greater symptom burden,[44,45] potentially explaining the higher symptom prevalence observed in the palliative care cohort. Although functional status may not be an ideal prognostic marker, it is a crucial indicator of frailty and palliative needs, reinforcing that referrals should be based on patient needs rather than on prognosis.

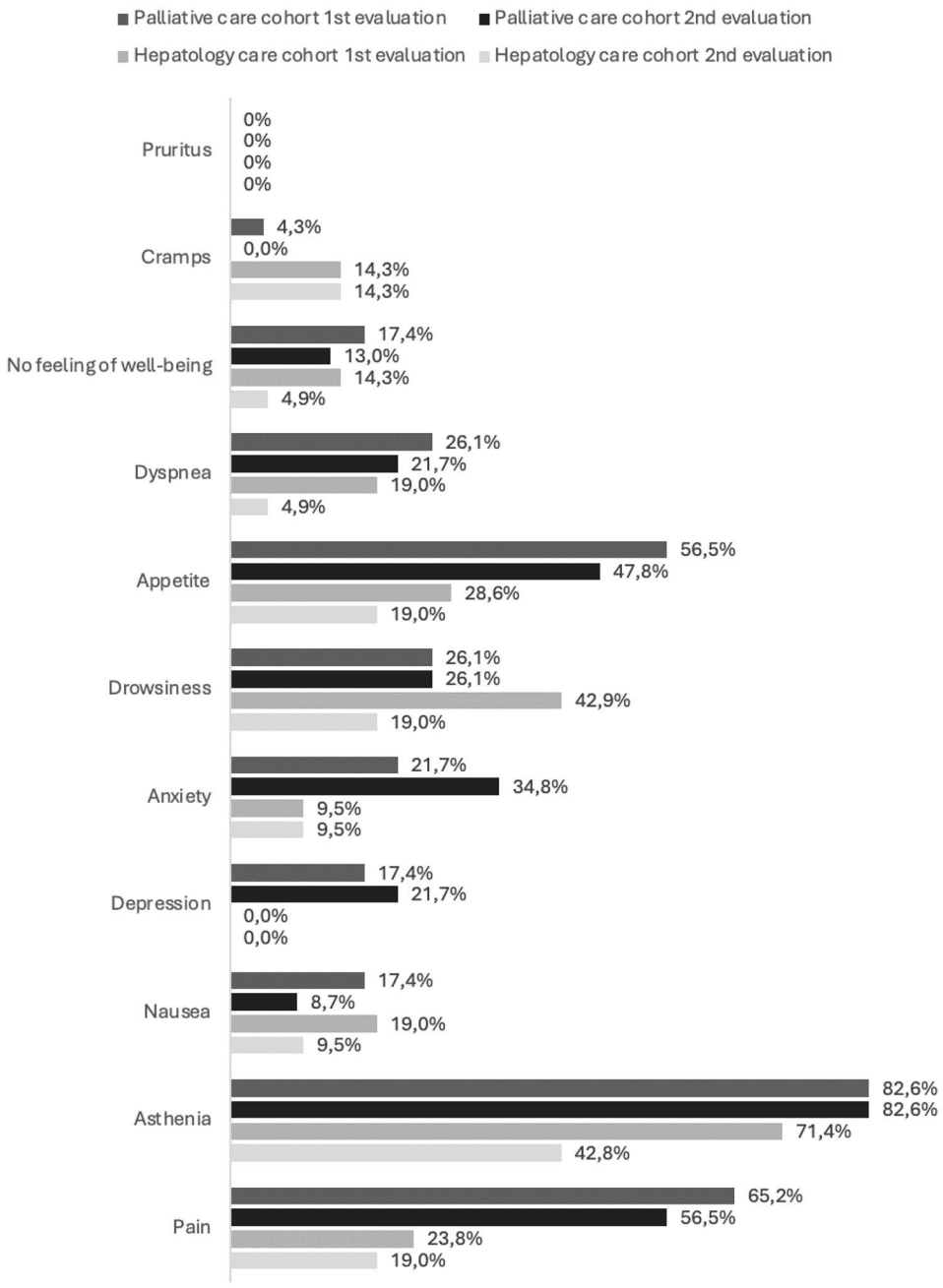


Figure 2. Prevalence of symptoms by moment of assessment in the populations under study.

Our analysis revealed that the clinical phenotype of UDC was more prevalent in the palliative care cohort, which had a significantly higher mortality rate (87%). Conversely, the hepatology cohort frequently displayed the SDC phenotype, associated with a lower mortality rate. These findings reaffirm that patients with ESLD progressing to ACLF or UDC have a poorer prognosis, even in subclinical cases.[5,6,46] It is not possible to establish a definitive association between clinical phenotype and symptom prevalence, as multiple interacting factors may influence this relationship. This notion is supported by findings from a study conducted by Hansen et al.,[39] which had previously highlighted the complexity of these interactions. However, identifying these clinical

Table 3. Outcomes of symptoms by group and evaluation period.

Symptoms	Evaluation	Palliative care cohort		Hepatology care cohort		Fisher test[a]
		Symptoms		Symptoms		
		No	Yes	No	Yes	
Pain	First	34.78%	65.22%	76.19%	23.81%	**0.011**
	Second	43.48%	56.52%	80.95%	19.05%	**0.035**
McNemar test[b]		0.344		0.500		
Asthenia	First	17.39%	82.61%	28.57%	71.43%	**<0.001**
	Second	17.39%	82.61%	57.14%	42.86%	**0.007**
McNemar test[b]		0.750		**0.035**		
Nausea	First	82.61%	17.39%	80.95%	19.05%	0.422
	Second	91.30%	8.70%	90.48%	9.52%	0.999
McNemar test[b]		0.344		0.313		
Depression	First	82.61%	17.39%	100.00%	0.00%	0.240
	Second	78.26%	21.74%	100.00%	0.00%	0.075
McNemar test[b]		0.500		n.d.		
Anxiety	First	78.26%	21.74%	90.48%	9.52%	0.128
	Second	65.22%	34.78%	90.48%	9.52%	0.113
McNemar test[b]		0.188		0.999		
Drowsiness	First	73.91%	26.09%	57.14%	42.86%	0.420
	Second	73.91%	26.09%	80.95%	19.05%	0.059
Teste McNemar[b]		0.688		**0.031**		
Appetite	First	43.48%	56.52%	71.43%	28.57%	**0.009**
	Second	52.17%	47.83%	80.95%	19.05%	0.114
McNemar test[b]		0.313		0.250		
Dyspnea	First	73.91%	26.09%	80.95%	19.05%	0.744
	Second	78.26%	21.74%	95.24%	4.76%	0.354
McNemar test[b]		0.500		0.125		
No feeling of well-being	First	82.61%	17.39%	85.71%	14.29%	0.999
	Second	86.96%	13.04%	95.24%	4.76%	0.739
McNemar test[b]		0.500		0.250		
Cramps	First	95.65%	4.35%	85.71%	14.29%	0.100
	Second	100.00%	0.00%	85.71%	14.29%	0.100
McNemar test[b]		0.500		0.750		
Pruritus	First	100.00%	0.00%	100.00%	0.00%	n.d.
	Second	100.00%	0.00%	100.00%	0.00%	n.d.
McNemar test[b]		n.d.		n.d.		

[a]Fisher's exact independence test was applied to infer the possible association of symptoms with the group under study at each assessment.
[b]McNemar test for each group considering the assessments performed (paired).
n.d., not detectable.
Statistically significant findings are marked in bold.

phenotypes remains essential for optimizing the allocation of healthcare resources and ensuring more targeted and effective care strategies.

Furthermore, our study documented a high prevalence of HCC in the palliative care cohort, which demonstrates that referral to palliative care seems to be easier when ESLD patients are diagnosed with HCC,[37,40,43,47–49] highlighting a potential direct association between cancer diagnosis and palliative care access.

The ESAS scale, which is adapted and validated in several languages, proved to be simple to implement, echoing findings from a recent study.[34] There was a need for initial training in its application, but its regular practice allows to create a routine without increasing consultation time. We believe that the routine use of this scale could facilitate the prompt identification of symptoms requiring intervention in patients with ESLD. Nevertheless, future research should explore feasibility in different clinical settings.

We demonstrated that intervention by the palliative care team led to a reduction in the prevalence of pain, anorexia, and dyspnea, with a significant reduction in pain intensity. In addition, while the prevalence of asthenia remained unchanged, its intensity also decreased. The benefit of implementing palliative care in the symptomatic improvement of patients with ESLD has already been referred to in the pioneering study carried out by Baumann et al.[14] However, published studies about this topic and the optimal pharmacological strategies for this population are limited.[50] An increasing prevalence of anxiety and depression has also been observed, potentially linked to heightened awareness of disease progression. This underscores the critical importance of integrating psychological support within palliative care teams to address the profound emotional response many patients experience, helping them coping with ESLD.[51]

It is important to foreground that in the hepatology cohort, the stabilization and improvement of ESLD through medical management of ascites and hepatic encephalopathy, as well as nutritional support, contributed to symptom alleviation, strengthening what is mentioned in international recommendations about the importance of the best possible control of ESLD complications in symptom control.[17]

Moreover, there are also other data that should be spotlighted. The referral rate for palliative care in our study was 52.3%, which is consistent with recent literature and higher than previously reported data in our country,[35,48,52–54] which indicates a growing integration of palliative care in ESLD management. We also observed a marked increase in the average time between palliative care assessment and death, with 50% of patients presenting a period of at least 90 days, representing a significant improvement over previous reports.[38,53]

There are some limitations to our study, notably the unicentric nature that limits data generalization, as well as the sample size, which was smaller than our initial goal, potentially reducing statistical power and limiting detection of other significant differences, namely in the analysis of palliative care on symptom management. Nevertheless, the sample reflects our national scale and is close to the study published by Shinall et al.[55] We must also underline that the palliative care group patients had specific characteristics: they were older patients, had a worse functional score, and a high percentage of HCC, which may impact the symptoms described. The challenges in patient enrollment and follow-up required adjustments to our initial protocol, which aimed for quarterly evaluations or assessments following each decompensation episode in the hepatology cohort.

Despite these limitations, our study provides noteworthy insights: it applies a recognized symptomatic assessment scale to all ESLD patients, demonstrating a considerable prevalence of symptoms; it showed a growing a positive impact of palliative care on symptom management; and it emphasizes the critical role of the prompt identification of symptoms in promoting timely referrals to palliative care for ESLD patients. Furthermore, we can consider this as a pilot study with the aim of progressing toward a multicentric analysis.

Conclusion

Patients with ESLD carry a significant symptom burden. The routine use of symptom assessment scales is effective in facilitating the timely identification of symptoms requiring intervention. The positive impact of palliative care on patients with ESLD highlights the importance of its broader integration into standard ESLD management.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study protocol followed the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the ethical commission of Matosinhos Local Health Unity (131/CES/JAS). Informed verbal and written consent was obtained from the patients for publication.

Consent for publication

All authors approve this manuscript, and the copyright is transferred to *Therapeutic Advances in Gastroenterology*.

Author contributions

Hugo M. Oliveira: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Supervision; Writing – original draft; Writing – review & editing.

Filipa Ribeiro: Formal analysis; Investigation; Methodology; Writing – original draft.

Graça Lopes: Formal analysis; Investigation; Methodology; Writing – original draft.

Eliana Frias: Formal analysis; Investigation; Methodology; Writing – original draft.

Filipe Andrade: Formal analysis; Investigation; Writing – review & editing.

Verónica Guiomar: Data curation; Investigation; Methodology; Writing – original draft.

Eduardo Eiras: Formal analysis; Investigation; Methodology; Writing – review & editing.

Francisca Rego: Conceptualization; Formal analysis; Supervision; Writing – review & editing.

Rui Nunes: Conceptualization; Methodology; Supervision; Writing – original draft; Writing – review & editing.

Acknowledgements

The authors would like to thank the support given by Professor Celeste Navarro Morais and to all patients who participated in this study.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Competing interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Availability of data and materials

None.

ORCID iD

Hugo M. Oliveira https://orcid.org/0000-0002-3732-4530

Supplemental material

Supplemental material for this article is available online.

References

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G and Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44(1): 217–231.
2. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al.; Baveno VII Faculty. Baveno VII—renewing consensus in portal hypertension (published correction appears in *J Hepatol* 2022; 77(1): 271. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.024). *J Hepatol* 2022; 76(4): 959–974.
3. Perricone G and Jalan R. Acute-on-chronic liver failure: a distinct clinical syndrome that has reclassified cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2019; 14(5): 171–175.
4. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144(7): 1426–1437, 1437.e1–9.
5. Jalan R, D'Amico G, Trebicka J, et al. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *J Hepatol* 2021; 75(Suppl. 1): S14–S26.
6. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol* 2020; 73(4): 842–854.
7. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med* 2014; 12: 145.

8. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(3): 245–266.

9. Tapper EB and Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999–2016: observational study. *BMJ* 2018; 362: k2817.

10. Roth K, Lynn J, Zhong Z, et al. Dying with end stage liver disease with cirrhosis: insights from SUPPORT. Study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatment. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(S1): S122–S130.

11. Peng J-K, Hepgul N, Higginson IJ, et al. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Palliat Med* 2019; 33(1): 24–36.

12. Radbruch L, De Lima L, Knaul F, et al. Redefining palliative care—a new consensus-based definition. *J Pain Symptom Manage* 2020; 60(4): 754–764.

13. Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, et al. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24(2): 91–96.

14. Baumann AJ, Wheeler DS, James M, et al. Benefit of early palliative care intervention in end-stage liver disease patients awaiting liver transplantation. *J Pain Symptom Manage* 2015; 50(6): 882–886.e2.

15. Verma M, Tapper EB, Singal AG, et al. Nonhospice palliative care within the treatment of end-stage liver disease. *Hepatology* 2020; 71(6): 2149–2159.

16. Shehadah A, Yu Naing L, Bapaye J, et al. Early palliative care referral may improve end-of-life care in end-stage liver disease patients: a retrospective analysis from a non-transplant center. *Am J Med Sci* 2024; 367(1): 35–40.

17. Rogal SS, Hansen L, Patel A, et al. AASLD Practice Guidance: palliative care and symptom-based management in decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2022; 76(3): 819–853.

18. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2023; 78(6): 1922–1965.

19. Ufere NN, Donlan J, Waldman L, et al. Barriers to use of palliative care and advance care planning discussions for patients with end-stage liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(12): 2592–2599.

20. Beck KR, Pantilat SZ, O'Riordan DL, et al. Use of palliative care consultation for patients with end-stage liver disease: survey of liver transplant service providers. *J Palliat Med* 2016; 19(8): 836–841.

21. Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, et al. NECPAL CCOMS-ICO© tool version 1.0. Tool to identify advanced-terminal patients in need of palliative care within health and social services, https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/qualy/arxius/necpal_tool_eng_vf.pdf (2011, accessed 9 December 2024).

22. The SPICT™ Programme. Supportive & palliative care indicators tool (SPICT), https://www.spict.org.uk/the-spict/ (2022, accessed 11 December 2024).

23. Tandon P, Reddy KR, O'Leary JG, et al. A Karnofsky performance status-based score predicts death after hospital discharge in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2017; 65(1): 217–224.

24. Hudson BE, Ameneshoa K, Gopfert A, et al. Integration of palliative and supportive care in the management of advanced liver disease: development and evaluation of a prognostic screening tool and supportive care intervention. *Frontline Gastroenterol* 2017; 8(1): 45–52.

25. Brown C, Aksan N and Muir AJ. Consider hospice in end-stage liver disease prognostic scale to open discussions regarding six-month mortality. *JGH Open* 2023; 7(4): 278–285.

26. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33(2): 464–470.

27. Forner A, Reig M and Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391(10127): 1301–1314.

28. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007; 335(7624): 806–808.

29. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373–383.

30. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding

oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60(8): 646–649.

31. Crooks V, Waller S, Smith T, et al. The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *J Gerontol* 1991; 46(4): M139–M144.
32. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, et al. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991; 7(2): 6–9.
33. Hui D and Bruera E. The Edmonton symptom assessment system 25 years later: past, present, and future developments. *J Pain Symptom Manage* 2017; 53(3): 630–643.
34. Donlan J, Zeng C, Indriolo T, et al. The Edmonton symptom assessment system is a valid, reliable, and responsive tool to assess symptom burden in decompensated cirrhosis. *Hepatol Commun* 2024; 8(4): e0385.
35. Chen H, Johnston A, Palmer A, et al. Too little, too late: palliation and end-stage liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36(8): 2303–2306.
36. Medici V, Rossaro L, Wegelin JA, et al. The utility of the model for end-stage liver disease score: a reliable guide for liver transplant candidacy and, for select patients, simultaneous hospice referral. *Liver Transpl* 2008; 14(8): 1100–1106.
37. Barnes A, Woodman RJ, Kleinig P, et al. Early palliative care referral in patients with end stage liver disease is associated with reduced resource utilisation. *J Gastroenterol Hepatol*. Epub ahead of print October 2019. DOI: 10.1111/jgh.14877.
38. Kathpalia P, Smith A and Lai JC. Underutilization of palliative care services in the liver transplant population. *World J Transplant* 2016; 6(3): 594–598.
39. Hansen L, Chang MF, Hiatt S, et al. Symptom classes in decompensated liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20(11): 2551–2557.e1.
40. Rush B, Fruhstofer C, Walley KR, et al. Palliative medicine and hospital readmissions in end-stage liver disease. *BMJ Support Palliat Care*. Epub ahead of print February 2019. DOI: 10.1136/bmjspcare-2018-001635.
41. English MR, Ellis J, Verma S, et al. Outcomes in cirrhosis-related refractory ascites with emphasis on palliative care: single-centre experience and literature review. *Curr Hepatol Rep* 2024; 23: 316–324.
42. O'Leary JG, Tandon P, Reddy KR, et al. Underutilization of hospice in inpatients with cirrhosis: the NACSELD experience. *Dig Dis Sci* 2020; 65(9): 2571–2579.
43. Woodland H, Buchanan RM, Pring A, et al. Inequity in end-of-life care for patients with chronic liver disease in England. *Liver Int* 2023; 43(11): 2393–2403.
44. Deng LX, Bischoff KE, Kent DS, et al. Frailty is strongly associated with self-reported symptom burden among patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33(1S Suppl. 1): e395–e400.
45. Tandon P, Tangri N, Thomas L, et al. A rapid bedside screen to predict unplanned hospitalization and death in outpatients with cirrhosis: a prospective evaluation of the Clinical Frailty Scale. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(12): 1759–1767.
46. Tonon M, D'Ambrosio R, Calvino V, et al. A new clinical and prognostic characterization of the patterns of decompensation of cirrhosis. *J Hepatol* 2024; 80(4): 603–609.
47. Adejumo AC, Kim D, Iqbal U, et al. Suboptimal use of inpatient palliative care consultation may lead to higher readmissions and costs in end-stage liver disease. *J Palliat Med* 2020; 23(1): 97–106.
48. Sohal A, Chaudhry H, Sharma R, et al. Recent trends in palliative care utilization in patients with decompensated liver disease: 2016–2020 national analysis. *J Palliat Med* 2024; 27(3): 335–344.
49. Holden JH, Shamseddeen H, Johnson AW, et al. Palliative care and hospice referrals in patients with decompensated cirrhosis: what factors are important? *J Palliat Med* 2020; 23(8): 1066–1075.
50. Patel AA, Woodrell C, Ufere NN, et al. Developing priorities for palliative care research in advanced liver disease: a multidisciplinary approach. *Hepatol Commun* 2021; 5(9): 1469–1480.
51. Malik S, Arutla V, Alamin T, et al. Beyond the diagnosis: a deep dive into the end stage liver disease experience from the patient perspective. *Am J Hosp Palliat Care* 2025; 42(4): 389–395.
52. Kieffer SF, Tanaka T, Ogilvie AC, et al. Palliative care and end-of-life outcomes in patients considered for liver transplantation: a single-center experience in the US Midwest. *Am J Hosp Palliat Care* 2023; 40(10): 1049–1057.

53. Oliveira HM, Miranda HP, Rego F, et al. Palliative care and end stage liver disease: a cohort analysis of palliative care use and factors associated with referral. *Ann Hepatol* 2024; 29(5): 101518.

54. Carvalho JR, Vasconcelos M, Marques da Costa P, et al. Identifying palliative care needs in a Portuguese liver unit. *Liver Int* 2018; 38(11): 1982–1987.

55. Shinall MC Jr, Karlekar M, Martin S, et al. COMPASS: a pilot trial of an early palliative care intervention for patients with end-stage liver disease. *J Pain Symptom Manage* 2019; 58(4): 614–622.e3.

Visit Sage journals online journals.sagepub.com/home/tag

Sage journals

Appendix

Abbreviations

ACLF	acute-on-chronic liver failure
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
ESAS-r	Edmonton Symptom Assessment System revised
ESLD	end-stage liver disease
HCC	hepatocarcinoma
MELD-Na	model for end-stage liver disease-Na
SDC	stable decompensated cirrhosis
SPICT	supportive and palliative care indicators tool
UDC	unstable decompensated cirrhosis

V – Discussão

Apesar do crescimento científico ocorrido e do reconhecimento de sociedades científicas sobre benefício da implementação de cuidados paliativos na população com DHCA, continuam a existir várias lacunas no conhecimento, sobretudo a nível europeu, nomeadamente no apoio domiciliário que pode ser prestado aos doentes com DHCA e na evolução sintomática destes doentes e o impacto dos cuidados paliativos na sua melhoria.[74,126]

Foram objetivos desta tese conhecer a realidade Portuguesa e contribuir não só para o esclarecimento de algumas destas lacunas, mas, também, sinalizar a importância do tema, auxiliando na construção futura de políticas de saúde que permitam melhorar as condições dos doentes com DHCA e dos seus familiares.

1. Realidade das equipas médicas de hepatologia e de cuidados paliativos para a implementação de cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada

O questionário implementado simultaneamente a profissionais de cuidados paliativos e de hepatologia é um dos poucos estudos a usar esta metodologia e o primeiro realizado a nível europeu.[81] Neste questionário, demonstrámos que os profissionais interrogados consideravam a referenciação a cuidados paliativos na DHCA como sendo rara, perceção esta que está em linha com os estudos que têm demostrado uma baixa taxa de referenciação a cuidados paliativos na DHCA.[88]

O nosso estudo permitiu perceber a existência de um grande consenso sobre a referenciação a cuidados paliativos em contexto de processo de terminalidade ou exclusão do doente de lista de TH. Estes achados são muito semelhantes aos registados por Esteban et al., num estudo dos EUA publicado em 2019.[81] Perante o cenário clínico "*todos os doentes com doença hepática crónica avançada independentemente da sua situação em lista de transplante hepático*", obtiveram-se apenas 58,3% de respostas positivas sobre a potencial referenciação a cuidados paliativos vs. 78,3% de respostas positivas obtidas no cenário clínico "*todos os doentes com doença hepática crónica avançada excluídos de lista de transplante hepático*". Poder-se-á questionar a adequação

de cenários generalistas numa medicina que se quer individualizada, como em cuidados paliativos. Efetivamente, um quadro clínico geral pode não ser um bom critério para referenciação. Contudo, como referido por alguns autores, a utilização de cenários de consenso poderá facilitar a referenciação a cuidados paliativos e fortificar conhecimento futuro.[81] Na realidade, um estudo muito recente demostrou que a existência de critérios estandardizados pode aumentar a integração de cuidados paliativos na DHCA.[100]

É interessante salientar que, no nosso questionário, 78,1% dos profissionais de cuidados paliativos consideravam "difícil" predizer o prognóstico dos doentes com DHCA. Contudo, nos cenários de menor consenso, observou-se uma maior abertura à referenciação a cuidados paliativos por parte destes profissionais. Este achado pode revelar a disponibilidade que as equipas de cuidados paliativos têm para, independentemente do prognóstico, auxiliarem os colegas e doentes na discussão do caso ou até de DAV, como parece ser vontade dos doentes com DHCA.[59,111,112]

Nos cenários de menor consenso, documentou-se, ainda, uma maior abertura na referenciação a cuidados paliativos por parte de profissionais com menos de 10 anos de atividade clínica. Um estudo previamente publicado tinha já encontrado resultados semelhantes.[80] Este dado parece revelar uma mudança de paradigma, possivelmente influenciada pela introdução das disciplinas de cuidados paliativos no meio académico e reforçada por estudos recentes que demonstram o benefício de uma integração precoce, bem como o reconhecimento das sociedades científicas.[78,83]

É importante sinalizar que no estudo que realizamos ambos os profissionais de saúde consideram fundamental a formação em hepatologia para quem trabalha em cuidados paliativos (90,2%) e a formação em cuidados paliativos para quem trabalha em hepatologia (97,6%). Dois artigos publicados pela associação europeia de cuidados paliativos salientam que, apesar de existirem conhecimentos específicos de uma disciplina, existem competências base dos cuidados paliativos como o respeito pela autonomia, priorização da qualidade de vida e ferramentas de comunicação, relevantes na atividade clinica diária, devendo o seu ensino ser realizado quer em regime pré e pós graduado.[134,135]

De facto, a abordagem holística implementada pelas equipas de cuidados paliativos é particularmente relevante no contexto da DHCA e a implementação

de programas de formação conjuntos pode melhorar os cuidados prestados aos doentes com DHCA. Mesmo cursos *online* poderão traduzir-se em bons resultados. Um estudo realizado nos EUA demonstrou uma taxa de aceitabilidade elevada e com melhoria dos resultados pós-teste no final do curso.[136]

As limitações deste trabalho devem ser apontadas. Apesar de termos uma amostra representativa de todos o país não podemos excluir o viés de não resposta. Obtivemos uma taxa de resposta considerada aceitável para questionários online anonimizados e próxima à de estudos semelhantes.[80,137] No entanto, sendo um questionário sobre cenários hipotéticos, poderá haver uma sobre estimativa da referenciação a cuidados paliativos por ser assumida como a resposta desejada, mas não a real. Associadamente, é importante notar que as respostas obtidas refletem uma perspetiva pessoal e não a de todos os profissionais de saúde.

2. A implementação de cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada de 2017-2019

No segundo estudo realizado foram revistos todos os doentes com DHCA que faleceram entre 2017 e 2019 em 3 hospitais do Norte do país. Este estudo é um dos poucos a nível Europeu e o primeiro no país a usar uma estratégia multicêntrica.[69,70] Neste estudo, conseguimos mostrar que a implementação de cuidados paliativos na DHCA é influenciada por características do doente ou da doença. O estudo descreve uma população muito semelhante à descrita em outras séries e com um peso considerável do consumo de álcool (60,2%) na etiologia da DHCA.[69,75] Houve, contudo, uma menor taxa de referenciação dos doentes com DHCA por álcool a cuidados paliativos. Este achado foi descrito também em outra série.[75] Documentamos uma tendência à referenciação a cuidados paliativos de doentes com idade avançada, achado confirmado por outros estudos.[79,86] Contudo, não representa um dado uniforme, existindo estudos em que não é possível estabelecer esta correlação.[75,78]

O estado funcional dos doentes com DHCA esteve também associado a uma maior referenciação a cuidados paliativos, sendo documentada uma redução da taxa de referenciação perante uma melhoria do *status* funcional. Na verdade,

existem algumas publicações que têm demonstrado a influência do *status* funcional na mortalidade dos doentes com DHCA.[17,95]

O tipo de descompensação, sobretudo ascite e EH, esteve, também, associado a uma maior referenciação a cuidados paliativos. O facto deste achado ser também documentado em outros estudos,[78,79,86] leva-nos a assumir que possivelmente o impacto sintomático e funcional que estas complicações fazem surgir no doente podem favorecer a necessidade de discussão de um plano de cuidados e desta forma desbloquear a referenciação a cuidados paliativos.

Confirmámos, também, o que parece ser o dado mais consensual nos vários estudos: a associação entre a presença de CHC e a referenciação a cuidados paliativos.[75,76] No modelo de regressão estudado por nós, a ausência de CHC reduziu em 71,5% a probabilidade de ser referenciado a cuidados paliativos. Na análise realizada, verificámos a reduzida implementação de cuidados paliativos em doentes admitidos em unidade de cuidados intensivos, tal como demonstrado em outros estudos.[78,91] À semelhança de outros autores, não conseguimos documentar a influência do Child-Pugh e do MELD-Na na referenciação a cuidados paliativos.[75] No entanto, a influência de um MELD-Na elevado na referenciação a cuidados paliativos foi descrita em outro estudo.[90]

O nosso trabalho permitiu, ainda, documentar uma prevalência crescente na referenciação dos doentes com DHCA a cuidados paliativos, quando comparado com estudos iniciais.[79,86,138] A taxa de referenciação média foi de 29,9%, próxima de um estudo semelhante realizado,[56] sendo a taxa de referenciação no ano de 2019 (38,3%) já próxima do que têm sido os dados mais recentes.[73,78] No entanto, há que reconhecer que sendo uma análise de doentes com DHCA falecidos poderá haver uma maior taxa de referenciação, quando comparado com os doentes com DHCA que permaneceram vivos. Além do mais, há que salientar a existência de diferenças metodológicas entre os estudos, bem como diferentes recursos e culturas hospitalares, que podem influenciar a taxa de referenciação encontrada na nossa análise e a descrita na literatura.

Pese embora a crescente taxa de referenciação a cuidados paliativos na DHCA, continuamos a assistir a uma referenciação tardia. Metade de população estudada faleceu 6,5 dias após referenciação. Esta referenciação tardia tem sido documentada, também, em outros estudos,[56,79,113] podendo ser influenciada pela perceção errada, mas descrita, que os cuidados paliativos são cuidados de fim

de vida.[49] Como já referido na introdução, são vários os estudos que têm demostrado o benefício dos cuidados paliativos na melhoria dos sintomas dos doentes com DHCA, redução de medidas consideradas desproporcionais, aumento da discussão de DAV e redução dos custos em saúde.[27,66,139,140] Por outro lado, se a referenciação for tardia e próxima do processo de fim de vida, os benefícios terapêuticos e psicossociais dos cuidados paliativos podem não ser atingidos. Como apresentado na introdução fatores como a falta de formação em cuidados paliativos e a escassez de recursos humanos existente em Portugal podem justificar esta referenciação tardia.[42,102] Consideramos que mais do que priorizar a taxa de referenciação a cuidados paliativos na DHCA como marcador de qualidade, é necessário incentivar, por exemplo através da criação de critérios uniformizados, a referenciação adequada e atempada dos doentes com DHCA a cuidados paliativos.

Apesar do número amostral e característica multicêntrica do nosso estudo, existem limitações. Trata-se de um trabalho retrospetivo, pelo que alguns dados podem ter ficado prejudicados. No caso em concreto, não foi realizada colheita de informação sobre o grau de satisfação do doente, carga sintomática e impacto nos familiares. Temos, ainda, de salientar que as características geográficas e demográficas dos centros selecionados para colheita de dados podem limitar a generalização dos nossos resultados.

3. Cuidados paliativos domiciliários na doença hepática crónica avançada

Os doentes com DHCA são complexos, o que poderá justificar a escassez de dados sobre o acompanhamento em ambulatório e em domicílio por cuidados paliativos na DHCA.[29,65,140] Um estudo muito recente mostrou a possibilidade de implementação no domicílio de cuidados de nível hospitalar aos doentes com DHCA.[141] Com objetivo de perceber o impacto do acompanhamento domiciliário dos doentes com DHCA por cuidados paliativos, avaliámos retrospetivamente todos os doentes acompanhados pela equipa de cuidados paliativos da ULSM entre 2017 e 2022.

Foram incluídos 75 doentes, 44% dos quais integrados em apoio domiciliário. Neste estudo, percebemos que fatores como idade avançada, tempo de acompanhamento pela equipa de cuidados paliativos e existência de CHC

favoreceram a implementação do apoio domiciliário. Na verdade, existem dados a identificar a idade avançada e a presença de CHC como fatores que induzem a referenciação de doentes com DHCA para *hospice*.[29,79,86] Contudo, apesar da aparente consistência de dados, existem diferenças entre os cuidados domiciliários por cuidados paliativos e os cuidados tipo *hospice*, estes últimos não presentes em todos os países. Conseguimos, também, documentar que o tempo de acompanhamento por cuidados paliativos influencia a possibilidade de apoio domiciliário, isto é, os doentes com maior tempo de acompanhamento apresentaram uma taxa superior de apoio domiciliário. Acreditamos que este dado está relacionado com a possibilidade de discussão de DAV, como tem sido recomendado na literatura,[111] aliado ao facto de possivelmente estarmos perante uma doença menos grave. É relevante salientar que o score de MELD-Na na população com acompanhamento domiciliário foi inferior e que a forma de apresentação ACLF, cujo prognóstico é muito reduzido,[8] foi mais frequente nos doentes em seguimento hospitalar.

O seguimento domiciliário de doentes com DHCA por cuidados paliativos levou, também, a uma redução do número de admissões na urgência e episódios de internamento. Apesar de não ter sido realizada uma análise de impacto económico, podemos inferir que a redução da pressão a nível hospitalar terá um impacto positivo em termos de custos diretos. Este achado reforça a informação obtida por outros estudos, que demonstraram um impacto económico positivo na implementação de cuidados paliativos na DHCA.[27,72] São vários os estudos que têm mostrado uma redução nas readmissões hospitalares, salientando o papel positivo que os cuidados paliativos podem ter na melhoria da integração de cuidados, não só em termos gerais, mas também em específico nos doentes com DHCA.[106,125,129]

O acompanhamento domiciliário por cuidados paliativos na DHCA traduziu-se, também, numa maior probabilidade de falecer no domicílio. Cerca de 33% da população estudada faleceu no seu domicílio, um valor mais elevado ao descrito em outros estudos, que apontam para taxas de morte no domicílio da população com DHCA de 20-25%.[28,29] Os fatores associados a morte no domicílio nesta população foram a idade avançada, o tempo de intervenção pela equipa de cuidados paliativos e um score de MELD-Na baixo. Apesar de alguns estudos sinalizarem que o MELD-Na ou escalas de prognóstico especificas podem ser

usadas na referenciação a *hospice*,[89,97] existe a dúvida se as mesmas podem ser usadas na implementação de cuidados paliativos no domicílio aos doentes com DHCA. Possivelmente, os motivos de morte no domicílio são especulativos. Mais do que os dados clínicos, a relevância deve ser dada ao contexto sociocultural e às respostas disponíveis no sistema de saúde. O local de morte não pode ser assumido como um marcador de qualidade em cuidados paliativos, uma vez que alguns doentes podem não ter acesso ao suporte mais adequado no domicílio. Assim, em alguns doentes com DHCA, a morte no domicílio pode ser adequada, mas outros terão uma maior qualidade de fim de vida em contexto hospitalar.

Apesar da escassez de dados sobre o tema e do carácter exploratório deste estudo, existem algumas limitações do mesmo que devem ser ressalvadas. Documentamos uma população com elevada prevalência de CHC (76%) e este é um trabalho retrospetivo e unicêntrico. A elevada prevalência de doença oncológica associada e as características do centro utilizado para colheita de dados podem limitar a generalização dos dados.

4. Avaliação da carga sintomática dos doentes com doença hepática crónica avançada e correlação com o MELD-Na e fenótipo clínico.

No último estudo, foram avaliados, de forma prospetiva, 44 doentes que apresentaram uma primeira descompensação da sua doença hepática crónica ou foram diagnosticados com CHC em estadio C ou D do BCLC. Documentámos, na população estudada, uma prevalência de astenia, dor, anorexia e sonolência próxima dos valores descritos na revisão realizada por Peng et al.[45] Contudo, a prevalência de cãibras e prurido no nosso estudo foi muito inferior ao documentado naquela metanálise.[45] Estes dados suportam, ainda, o que já tinha sido documentado pelo estudo SUPPORT, que salienta a importante carga sintomática dos doentes com DHCA.[24] Encontramos diferenças significativas na prevalência de sintomas entre os doentes que foram referenciados a cuidados paliativos e os doentes em acompanhamento exclusivo por hepatologia. Este último grupo apresenta uma maior percentagem de doentes sem sintomas e geralmente com sintomas de menor intensidade. Temos de salientar que a escala de ESAS, que se encontra adaptada e validada em várias línguas, mostrou ser de simples aplicação. Este achado já tinha sido descrito num estudo

recente.[133] Acreditamos que o seu uso rotineiro permitirá identificar rapidamente sintomas a merecer intervenção nos doentes com DHCA.

A etiologia da DHCA, o tipo de descompensação, o número total de internamentos ou de descompensações e o valor de MELD-Na foi semelhante nos dois grupos. Este último achado favorece os estudos que mostram não existir relação direta entre a escala de MELD e a implementação de cuidados paliativos ou a carga sintomática.[65,72,75,133,142] Contudo, percebemos que existem outras especificidades dispares entre as duas populações em análise.

Os doentes da coorte de cuidados paliativos apresentam uma idade mais avançada, uma diminuição do seu estado funcional e mais comorbilidades. Estes dados sustentam os estudos que sugerem que a referenciação a cuidados paliativos é facilitada em doentes com idade mais avançada,[68,69,84,86] além de parecerem favorecer os modelos clássicos de identificação de doentes com deterioração do seu estado de saúde como o SPICT e o NECPAL.[93,94] Na realidade, o estado funcional parece ser o parâmetro mais consistente entre os modelos clássicos e os modelos matemáticos mais específicos que têm sido desenvolvidos para a população com DHCA.[95–97] Mais ainda, alguns estudos apontam que uma diminuição do estado funcional está associada a uma carga sintomática superior,[44,98] o que pode ajudar a explicar a elevada carga sintomática descrita na coorte de cuidados paliativos. Uma vez mais, salientamos que, mesmo podendo não ser um bom marcador de prognóstico, o estado funcional é, sem dúvida, um importante sinalizador de fragilidade e de necessidades paliativas.

Conseguimos mostrar que o fenótipo clínico do tipo cirrose descompensada instável era mais prevalente na coorte de cuidados paliativos, grupo que apresentou, de forma significativa, uma maior mortalidade (87%). Inversamente na coorte de hepatologia o fenótipo clínico do tipo cirrose descompensada estável foi mais frequente, havendo, neste grupo, uma menor taxa de mortalidade. Estes achados reforçam dados já publicados, em que os doentes com DHCA que evoluem sob a forma de ACLF ou cirrose descompensada instável apresentam um prognóstico mais reservado, mesmo que evoluam de forma subclínica e sem necessidade de internamento.[10,11,143] No entanto, não é possível afirmar que o fenótipo clínico se relaciona com a prevalência de sintomas. Como vimos, existem vários fatores que podem concorrer entre si. Um

estudo publicado por Hansen et al já havia sinalizado esta hipótese[142] Contudo, o reconhecimento destes fenótipos clínicos torna-se importante para uma alocação mais adequada de recursos.

Há que salientar, ainda, a mortalidade global documentada no nosso trabalho (50%) e que se encontra próxima aos dados publicados no estudo SUPPORT,[24] assim como a elevada prevalência de CHC na coorte de cuidados paliativos, o que uma vez mais demonstra que a referenciação a cuidados paliativos parece ser mais facilitada perante o diagnóstico de CHC.[64,69,72,77,79,84] Este achado poderá ser, possivelmente, sinal da associação mais direta entre doença oncológica e cuidados paliativos.

Neste estudo, observamos que a intervenção pela equipa de cuidados paliativos traduziu-se numa tendência de redução não só em termos de prevalência, mas também de intensidade de alguns sintomas como dor, anorexia e dispneia. Apesar da prevalência de astenia se manter igual, houve redução da intensidade da mesma. O benefício da implementação de cuidados paliativos na melhoria sintomática dos doentes com DHCA já tinha sido verificado no estudo pioneiro realizado por Baumanm et al.[66] Contudo, têm sido muito reduzidos os estudos publicados sobre o tema e não existem dados publicados sobre as estratégias farmacológicas para controlo de sintomas mais adequadas nesta população.[126]

Temos de notar que documentamos uma prevalência de ansiedade e depressão considerável na população estudada, salientando a potencial pertinência das equipas de Psicologia que integram os cuidados paliativos.

É relevante salientar que na coorte de hepatologia a estabilização e melhoria da DHCA condicionaram uma melhoria sintomática dos doentes, de acordo com o que é mencionado nas recomendações internacionais: a importância do melhor controlo possível das complicações da DHCA no controlo de sintomas.[83]

Existem, ainda, outros dados que nos parecem relevantes salientar, nomeadamente a taxa de referenciação a cuidados paliativos (52,3%), valor este próximo ao que já tem sido descrito na literatura mais recente e superior ao que foi documentado no estudo retrospetivo realizado por nós e previamente mencionado.[75,77,78] Estes dados traduzem a crescente implementação dos cuidados paliativos na DHCA. Por outro lado, verificou-se um claro aumento do tempo médio entre a avaliação por cuidados paliativos e óbito, com 50% dos doentes a apresentar um período de pelo menos 90 dias. Este valor é claramente

superior ao que vem sendo descrito e ao que documentámos também no nosso estudo retrospetivo multicêntrico.[65]

Existem algumas limitações a apontar ao nosso estudo, sobretudo o carácter unicêntrico que limita a generalização dos dados. Por outro lado, o número de doentes incluídos pode reduzir o poder estatístico do estudo e limitar a capacidade de detetar outras diferenças estatisticamente significativas, sobretudo em termos de controlo sintomático. A amostra obtida ficou abaixo do nosso objetivo inicial, mas reflete a nossa escala nacional e encontra-se próximo do estudo publicado por Shinall et al.[106] Efetivamente, as dificuldades com a inclusão e seguimento de doentes obrigou a uma adaptação do protocolo inicial, cujo objetivo seria uma avaliação trimestral, ou após cada episódio de descompensação, nos doentes na coorte de hepatologia.

Pese embora as limitações, este estudo apresenta dados relevantes, nomeadamente o impacto tendencialmente positivo dos cuidados paliativos no controlo de sintomas dos doentes com DHCA e a demonstração do importante contributo da investigação clínica na maior e mais precoce referenciação dos doentes com DHCA a cuidados paliativos. Além do mais, o mesmo pretende-se assumir como um estudo piloto, com objetivo de progredir para uma análise multicêntrica.

Com os dados encontrados no nosso estudo, e adaptando o modelo proposto no *HepatoCare* e por Mazzarelli et al,[73,144] propomos que deve ser ponderada a referenciação a cuidados paliativos em pelo menos 7 situações, descritas na figura 2.



Figura 2. Situações em que pode haver benefício na referenciação a cuidados paliativos nos doentes com DHCA. (adaptado com base nas referências[73,144])

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

VI – Conclusões e Perspetivas Futuras

Com a realização deste projeto de investigação, avaliámos o nível de consenso entre os profissionais de hepatologia e cuidados paliativos sobre cenários clínicos que beneficiam de referenciação atempada às equipas de cuidados paliativos, assim como documentamos a grande relevância dada por ambos os profissionais à formação na área. Conseguimos perceber que a atuação em Portugal é semelhante ao descrito na literatura, evidenciando-se uma referenciação crescente, mas, infelizmente, tardia, a cuidados paliativos na DHCA. Documentámos o benefício da implementação domiciliária de cuidados paliativos na DHCA, através do aumento da taxa de morte no domicílio e na redução do número de admissões em urgência. Registámos a elevada carga sintomática que os doentes com DHCA apresentam e o impacto que os cuidados paliativos desempenham na melhoria sintomática dos doentes com DHCA.

Apesar dos dados existentes na literatura e por nós apresentados suportarem o benefício e efetividade da implementação de cuidados paliativos nos doentes com DHCA, estudos de maior dimensão são necessários. Sabemos que estudos envolvendo doentes são sempre desafiantes. Por um lado, o tempo despendido nos projetos de investigação, por vezes incompatível com a atividade clínica assistencial. Por outro lado, e no caso específico dos doentes com DHCA, estarmos perante uma população heterogénea, quer em termos de gravidade de doença, trajetória associada e tratamentos possíveis, o que induz muitas condicionantes na análise. Não obstante, achamos ser importante dar um carácter multicêntrico ao estudo MELD-ESAS desenvolvido por nós, de forma não só a aumentar o poder estatístico, mas também facilitar a generalização dos dados.

Associadamente, identificamos duas outras áreas a merecer análise futura: é importante analisar o *timing* mais adequado para avaliação e a forma de intervenção das equipas de cuidados paliativos na DHCA: consultoria vs. cogestão; para além de ser essencial não desconsiderar a população com DHCA em lista de TH. Todos os estudos são unânimes em revelar a baixa implementação de cuidados paliativos nos doentes com DHCA em lista de TH. Contudo, é importante perceber a complexidade particular deste subgrupo de

doentes, nomeadamente os desafios associados à implementação de cuidados paliativos em doentes que ainda podem ser submetidos a TH.

Acreditamos que é crucial reavaliar o papel que os cuidados paliativos têm no sistema de saúde, muitas vezes esperando-se que o doente esteja demasiado doente para envolver as equipas de cuidados paliativos. O conjunto crescente de dados, sobretudo os documentados no caso da DHCA, mostram que, mantendo esta prática, se perde uma grande oportunidade de ajudar os doentes no seu processo de doença. Os cuidados paliativos necessitam de deixar de ser vistos como uma falha no tratamento, mas sim como um componente essencial, quer no tratamento adequado de doentes com cirrose hepática, quer de outras doenças complexas. Esta mudança de paradigma passa pela formação e compreensão da abordagem contemporânea dos cuidados paliativos, sendo importante reconhecer o papel da academia, nomeadamente da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, na implementação do ensino pré e pós-graduado em cuidados paliativos. Além disto, durante a execução do projeto de investigação, foi criado, em 2022, em conjunto pela Sociedade Portuguesa de Medicina Interna e Associação Portuguesa de Estudo de Fígado, a Escola Anual Virtual de Hepatologia, que conta com um módulo sobre cuidados paliativos em hepatologia.

O impacto positivo da intervenção de cuidados paliativos demonstrando neste estudo poderá conduzir a uma melhoria da qualidade de vida dos doentes com DHCA e dos seus cuidadores e reduzir a utilização de recursos através da capacidade de prevenir e diminuir ciclos recorrentes de admissões hospitalares evitáveis.

Referências

1. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The Morphology of Cirrhosis' Recommendations on Definition, Nomenclature, and Classification by a Working Group Sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol*. 1978;31(5):395-414. doi:10.1136/jcp.31.5.395
2. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245-266. doi:10.1016/S2468-1253(19)30349-8
3. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-1986. doi:10.1097/HEP.0000000000000520
4. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(12):2650-2666. doi:10.1016/j.cgh.2019.07.060
5. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-231. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013
6. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-974. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022
7. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7(1):122-128. doi:10.1002/hep.1840070124
8. Perricone G, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure: A Distinct Clinical Syndrome That Has Reclassified Cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;14(5):171-175. doi:10.1002/cld.857
9. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7). doi:10.1053/j.gastro.2013.02.042
10. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol*. 2020;73(4):842-854. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.013
11. Tonon M, D'Ambrosio R, Calvino V, et al. A new clinical and prognostic characterization of the patterns of decompensation of cirrhosis. *J Hepatol*. 2024;80(4):603-609. doi:10.1016/j.jhep.2023.12.005

12. Lubel JS, Roberts SK, Strasser SI, et al. Australian recommendations for the management of hepatocellular carcinoma: a consensus statement. *Med J Aust*. 2021;214(10):475-483. doi:10.5694/mja2.50885
13. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301-1314. doi:10.1016/S0140-6736(18)30010-2
14. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78(6):1922-1965. doi:10.1097/HEP.0000000000000466
15. Terrault NA, Francoz C, Berenguer M, Charlton M, Heimbach J. Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):2150-2166. doi:10.1016/j.cgh.2023.04.005
16. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-649. doi:10.1002/bjs.1800600817
17. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-470. doi:10.1053/jhep.2001.22172
18. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, et al. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1887-1895.e4. doi:10.1053/j.gastro.2021.08.050
19. Kwong AJ, Kim WR, Lake JR, et al. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2024;24(2S1):S176-S265. doi:10.1016/j.ajt.2024.01.014
20. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: A systematic analysis. *BMC Med*. 2014;12(1). doi:10.1186/s12916-014-0145-y
21. Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, Arias E. *National Vital Statistics Reports Volume 68, Number 9 June 24, 2019 Deaths: Final Data for 2017*.; 2019. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm. Accessed november 25, 2024.
22. Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: Observational study. *BMJ (Online)*. 2018;362. doi:10.1136/bmj.k2817
23. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58(3):593-608. doi:10.1016/j.jhep.2012.12.005
24. Roth K, Lynn J, Zhong Z, Borum M, Dawson N V. Dying with end stage liver disease with cirrhosis: Insights from support. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(S1):S122-S130. doi:10.1111/j.1532-5415.2000.tb03121.x

25. Volk ML, Tocco RS, Bazick J, Rakoski MO, Lok AS. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(2):247-252. doi:10.1038/ajg.2011.314
26. Fukui N, Golabi P, Otgonsuren M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. Demographics, Resource Utilization, and Outcomes of Elderly Patients with Chronic Liver Disease Receiving Hospice Care in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(11):1700-1708. doi:10.1038/ajg.2017.290
27. Patel AA, Walling AM, May FP, Saab S, Wenger N. Palliative Care and Health Care Utilization for Patients With End-Stage Liver Disease at the End of Life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(10):1612-1619.e4. doi:10.1016/j.cgh.2017.01.030
28. Altaii H, Al-Kindi SG, Yaqoob Z, Al-Khazaraji A, Romero-Marrero C. Place of Death and Hospice Utilization Among Patients Who Die From Cirrhosis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):142-143. doi:10.1016/j.cgh.2017.07.007
29. Kaplan A, Fortune B, Ufere N, Brown RS, Rosenblatt R. National Trends in Location of Death in Patients With End-Stage Liver Disease. *Liver Transpl*. 2021;27(2):165-176. doi:10.1002/lt.25952
30. Deaths from Liver Disease Implications for End of Life Care in England.; 2012. Available from: www.endoflifecare-intelligence.org.uk. Accessed november 25, 2024.
31. Grupo de Trabalho Gastroenterologia e Hepatologia. Pedroto I (coord.). *Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e Referenciação Gastroenterologia e Hepatologia 2017*. Available from: https://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2016/10/RNEHR_Gastrenterologia_Hepatologia.pdf. Accessed march 10, 2025.
32. Da Rocha MC, Marinho RT, Rodrigues T. Mortality Associated with Hepatobiliary Disease in Portugal between 2006 and 2012. *GE Port J Gastroenterol*. 2018;25(3):123-131. doi:10.1159/000484868
33. Instituto Nacional de Estatística. Causa de Morte 2022. December 31, 2022. Available from: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_bdc_tree&contexto=bd&selTab=tab2. Accessed november 25, 2024.
34. Granek L, Buchman S. Improving physician well-being: Lessons from palliative care. *CMAJ*. 2019;191(14):E380-E381. doi:10.1503/cmaj.190110
35. Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. *Palliative Care: The World Health Organization's Global Perspective*. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(2):91-96. doi:10.1016/s0885-3924(02)00440-2

36. Ferrell BR, Twaddle ML, Melnick A, Meier DE. National Consensus Project Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care Guidelines, 4th Edition. *J Palliat Med*. 2018;21(12):1684-1689. doi:10.1089/jpm.2018.0431
37. Radbruch L, De Lima L, Knaul F, et al. Redefining Palliative Care—A New Consensus-Based Definition. *J Pain Symptom Manage*. 2020;60(4):754-764. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.04.027
38. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief—an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet*. 2018;391(10128):1391-1454. doi:10.1016/S0140-6736(17)32513-8
39. Nunes R. Universal Access to Palliative Care. In: *Healthcare as a Universal Human Right*. Routledge; 2022:152-166. doi:10.4324/9781003241065-12
40. Breitbart WMD. Palliative care as a human right. *Palliat Support Care*. 2008;6(4):323-325. doi:10.1017/S1478951508000515
41. Governo de Portugal. Lei de Bases dos Cuidados Paliativos, Lei n.º 52/2012. *Diário da Republica*. September 2012:5519-5524. Available from: https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/lei/52-2012-174841. Accessed november 25, 2024.
42. Comissão Nacional Cuidados Paliativos. *Plano Estratégico para o Desenvolvimento dos Cuidados Paliativos em Portugal Continental Biénio 2023-2024*. Available from: https://www.sns.min-saude.pt/wp-content/uploads/2024/01/PEDCP-2023_2024_signed.pdf. Accessed november 25, 2024.
43. The Economist Intelligence Unit. *The 2015 Quality of Death Index - Ranking Palliative Care across the World*.; 2015. Available from: https://impact.economist.com/perspectives/sites/default/files/2015%20EIU%20Quality%20of%20Death%20Index%20Oct%2029%20FINAL.pdf. Accessed December 9, 2024.
44. Deng LX, Bischoff KE, Kent DS, O'Riordan DL, Pantilat SZ, Lai JC. Frailty is strongly associated with self-reported symptom burden among patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(1S):E395-E400. doi:10.1097/MEG.0000000000002113
45. Peng JK, Hepgul N, Higginson IJ, Gao W. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Palliat Med*. 2019;33(1):24-36. doi:10.1177/0269216318807051
46. Boyd K, Kimbell B, Murray S, Iredale J. Living and dying well with end-stage liver disease: Time for palliative care? *Hepatology*. 2012;55(6):1650-1651. doi:10.1002/hep.25621

47. Hansen L, Leo MC, Chang MF, Zaman A, Naugler W, Schwartz J. Symptom distress in patients with end-stage liver disease toward the end of life. *Gastroenterology Nursing*. 2015;38(3):201-210. doi:10.1097/SGA.0000000000000108
48. Chandok N, Watt KDS. Pain management in the cirrhotic patient: The clinical challenge. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(5):451-458. doi:10.4065/mcp.2009.0534
49. Beck KR, Pantilat SZ, O'Riordan DL, Peters MG. Use of Palliative Care Consultation for Patients with End-Stage Liver Disease: Survey of Liver Transplant Service Providers. *J Palliat Med*. 2016;19(8):836-841. doi:10.1089/jpm.2016.0002
50. Rogal SS, Winger D, Bielefeldt K, Szigethy E. Pain and opioid use in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*. 2013;58(10):2976-2985. doi:10.1007/s10620-013-2638-5
51. Johnson AW, Golzarri Arroyo L, Mahendraker N, Hosty J, Kroenke K. Hospital Opioid Usage and Adverse Events in Patients With End-Stage Liver Disease. *J Pain Symptom Manage*. 2023;65(4):326-334.e2. doi:10.1016/j.jpainsymman.2022.11.026
52. Martin LM, Sheridan MJ, Younossi ZM. The Impact of Liver Disease on Health-related Quality of Life: A Review of the Literature. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002;4(1):79-83. doi:10.1007/s11894-002-0041-z
53. Perri GA, Bunn S, Oh YJ, et al. Attributes and outcomes of end stage liver disease as compared with other noncancer patients admitted to a geriatric palliative care unit. *Ann Palliat Med*. 2016;5(2):76-82. doi:10.21037/apm.2016.03.07
54. Miyazaki ET, Santos R Dos, Miyazaki MC, et al. Patients on the waiting list for liver transplantation: Caregiver burden and stress. *Liver Transpl*. 2010;16(10):1164-1168. doi:10.1002/lt.22130
55. Kimbell B, Boyd K, Kendall M, Iredale J, Murray SA. Managing uncertainty in advanced liver disease: a qualitative, multiperspective, serial interview study. *BMJ Open*. 2015;5(11):e009241. doi:10.1136/bmjopen-2015-009241
56. Ufere NN, Halford JL, Caldwell J, et al. Health Care Utilization and End-of-Life Care Outcomes for Patients With Decompensated Cirrhosis Based on Transplant Candidacy. *J Pain Symptom Manage*. 2020;59(3):590-598. doi:10.1016/j.jpainsymman.2019.10.016
57. Saracino RM, Jutagir DR, Cunningham A, et al. Psychiatric Comorbidity, Health-Related Quality of Life, and Mental Health Service Utilization Among Patients Awaiting Liver Transplant. *J Pain Symptom Manage*. 2018;56(1):44-52. doi:10.1016/j.jpainsymman.2018.03.001
58. Malik S, Arutla V, Alamin T, et al. Beyond the Diagnosis: A Deep Dive Into the End Stage Liver Disease Experience From the Patient Perspective. *Am J Hosp Palliat Care*. Published online May 23, 2024. doi:10.1177/10499091241256629

59. Hudson B, Hunt V, Waylen A, McCune CA, Verne J, Forbes K. The incompatibility of healthcare services and end-of-life needs in advanced liver disease: A qualitative interview study of patients and bereaved carers. *Palliat Med*. 2018;32(5):908-918. doi:10.1177/0269216318756222
60. Cohen-Mekelburg S, Waljee AK, Kenney BC, Tapper EB. Coordination of Care Is Associated With Survival and Health Care Utilization in a Population-Based Study of Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2340-2348.e3. doi:10.1016/j.cgh.2019.12.035
61. Standing H, Jarvis H, Orr J, et al. How can primary care enhance end-of-life care for liver disease? Qualitative study of general practitioners' perceptions and experiences. *BMJ Open*. 2017;7(8). doi:10.1136/bmjopen-2017-017106
62. Poonja Z, Brisebois A, Van Zanten SV, Tandon P, Meeberg G, Karvellas CJ. Patients With Cirrhosis and Denied Liver Transplants Rarely Receive Adequate Palliative Care or Appropriate Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(4):692-698. doi:10.1016/j.cgh.2013.08.027
63. Vijeratnam SS, Candy B, Craig R, Marshall A, Stone P, Low JTS. Palliative Care for Patients with End-Stage Liver Disease on the Liver Transplant Waiting List: An International Systematic Review. *Dig Dis Sci*. 2021;(0123456789). doi:10.1007/s10620-020-06779-1
64. Adejumo AC, Kim D, Iqbal U, et al. Suboptimal Use of Inpatient Palliative Care Consultation May Lead to Higher Readmissions and Costs in End-Stage Liver Disease. *J Palliat Med*. 2020;23(1):97-106. doi:10.1089/jpm.2019.0100
65. Kathpalia P, Smith A, Lai JC. Underutilization of palliative care services in the liver transplant population. *World J Transplant*. 2016;6(3):594. doi:10.5500/wjt.v6.i3.594
66. Baumann AJ, Wheeler DS, James M, Turner R, Siegel A, Navarro VJ. Benefit of Early Palliative Care Intervention in End-Stage Liver Disease Patients Awaiting Liver Transplantation. *J Pain Symptom Manage*. 2015;50(6):882-886.e2. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.07.014
67. Kelly SG, Campbell TC, Hillman L, Said A, Lucey MR, Agarwal PD. The utilization of palliative care services in patients with cirrhosis who have been denied liver transplantation: A single center retrospective review. *Ann Hepatol*. 2017;16(3):395-401. doi:10.5604/16652681.1235482
68. English MR, Ellis J, Verma S, Haddadin Y. Outcomes in Cirrhosis-Related Refractory Ascites with Emphasis on Palliative Care: Single-Centre Experience and Literature Review. *Curr Hepatol Rep*. 2024;23(3):316-324. doi:10.1007/s11901-024-00669-0

69. Woodland H, Buchanan RM, Pring A, et al. Inequity in end-of-life care for patients with chronic liver disease in England. *Liver Int*. 2023;43(11):2393-2403. doi:10.1111/liv.15684
70. Carvalho JR, Vasconcelos M, Marques da Costa P, et al. Identifying palliative care needs in a Portuguese liver unit. *Liver Int*. 2018;38(11):1982-1987. doi:10.1111/liv.13865
71. Lee PC, Lo C, Ko WJ, Huang SJ, Lee PH. When and How Should Physicians Determine the Need for Palliative and Hospice Care for Patients With End-Stage Liver Disease?: An Experience in Taiwan. *Am J Hosp Palliat Care*. 2014;31(4):454-458. doi:10.1177/1049909113495707
72. Barnes A, Woodman RJ, Kleinig P, Briffa M, To T, Wigg AJ. Hepatobiliary and Pancreatic: Early palliative care referral in patients with end-stage liver disease is associated with reduced resource utilization. *J Gastroenterol Hepatol*. Published online October 15, 2019. doi:10.1111/jgh.14877
73. Kearney A, Tiwari N, Cullen O, et al. Improving palliative and supportive care in advanced cirrhosis: the HepatoCare model of integrated collaborative care. *Intern Med J*. Published online 2023:1-9. doi:10.1111/imj.16248
74. Verma S, Hingwala J, Low JTS, et al. Palliative clinical trials in advanced chronic liver disease: Challenges and opportunities. *J Hepatol*. 2023;79(5):1236-1253. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.018
75. Chen H, Johnston A, Palmer A, Mickenbecker M, O'Sullivan T, Clark P. Too little, too late: Palliation and end-stage liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(8):2303-2306. doi:10.1111/jgh.15499
76. Rush B, Walley KR, Celi LA, Rajoriya N, Brahmania M. Palliative care access for hospitalized patients with end-stage liver disease across the United States. *Hepatology*. 2017;66(5):1585-1591. doi:10.1002/hep.29297
77. Sohal A, Chaudhry H, Sharma R, et al. Recent Trends in Palliative Care Utilization in Patients With Decompensated Liver Disease: 2016-2020 National Analysis. *J Palliat Med*. 2024;27(3):335-344. doi:10.1089/jpm.2023.0367
78. Kieffer SF, Tanaka T, Ogilvie AC, Gilbertson-White S, Hagiwara Y. Palliative Care and End-of-Life Outcomes in Patients Considered for Liver Transplantation: A Single-Center Experience in the US Midwest. *Am J Hosp Palliat Care*. 2023;40(10):1049-1057. doi:10.1177/10499091221142841
79. Holden JH, Shamseddeen H, Johnson AW, et al. Palliative Care and Hospice Referrals in Patients with Decompensated Cirrhosis: What Factors Are Important? *J Palliat Med*. 2020;23(8):1066-1075. doi:10.1089/jpm.2019.0501

80. Ufere NN, Donlan J, Waldman L, et al. Physicians' Perspectives on Palliative Care for Patients With End-Stage Liver Disease: A National Survey Study. *Liver Transpl*. 2019;25(6):859-869. doi:10.1002/lt.25469
81. Esteban JPG, Rein L, Szabo A, Saeian K, Rhodes M, Marks S. Attitudes of Liver and Palliative Care Clinicians toward Specialist Palliative Care Consultation for Patients with End-Stage Liver Disease. *J Palliat Med*. 2019;22(7):804-813. doi:10.1089/jpm.2018.0553
82. Valentina Medici, Lorenzo Rossaro, Jacob A. Wegelin, Amit Kamboj, Junko Nakai, Kelli Fisher and FJM. The Utility of the Model for End-Stage Liver Disease Score: A Reliable Guide for Liver Transplant Candidacy and, for Select Patients, Simultaneous Hospice Referral. *Liver Transpl*. 2008;14(8):1100-1106. doi:10.1002/lt.21398
83. Rogal SS, Hansen L, Patel A, et al. AASLD Practice Guidance: Palliative care and symptom-based management in decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2022;76(3):819-853. doi:10.1002/hep.32378
84. Rush B, Fruhstofer C, Walley KR, Celi LA, Brahmania M. Palliative medicine and hospital readmissions in end-stage liver disease. *BMJ Support Palliat Care*. Published online 2019:1-6. doi:10.1136/bmjspcare-2018-001635
85. Gupta K, Hans B, Khan A, Sohail SH, Kapuria D, Chang C. A retrospective study on use of palliative care for patients with alcohol related end stage liver disease in United States. World J Hepatol. 2022 Sep 27;14(9):1817-1829. doi: 10.4254/wjh.v14.i9.1817
86. O'Leary JG, Tandon P, Reddy KR, et al. Underutilization of Hospice in Inpatients with Cirrhosis: The NACSELD Experience. *Dig Dis Sci*. 2020;65(9):2571-2579. doi:10.1007/s10620-020-06168-8
87. Silva SV, Freire E, Pessegueiro Miranda H. Palliative Care in End-Stage Liver Disease Patients Awaiting Liver Transplantation: Review. *GE Port J Gastroenterol*. 2020;27(6):417-428. doi:10.1159/000507336
88. Petersile M, Devuni D. Palliative Care and Advanced Directive Practices at Liver Transplant Centers in the United States. *J Palliat Med*. 2023;26(10):1327-1332. doi:10.1089/jpm.2022.0556
89. Brown C, Aksan N, Muir AJ. MELD-Na Accurately Predicts 6-Month Mortality in Patients with Decompensated Cirrhosis: Potential Trigger for Hospice Referral. *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(10):902-907. doi:10.1097/MCG.0000000000001642
90. Tombazzi CR, Howe CF, Slaughter JC, Obstein KL. Rate of and Factors Associated with Palliative Care Referral among Patients Declined for Liver Transplantation. *J Palliat Med*. 2022;25(9):1404-1408. doi:10.1089/jpm.2021.0403

91. Oud L. Patterns of palliative care utilization among patients with end stage liver disease during end-of-life hospitalizations: A population-level analysis. *J Crit Care*. 2018;48:290-295. doi:10.1016/j.jcrc.2018.09.012
92. Patel A, Walling A, Kanwal F, et al. Rates, patterns, and predictors of specialty palliative care consultation among patients with acute-on-chronic liver failure. *JHEP Reports*. 2024;6(2). doi:10.1016/j.jhepr.2023.100976
93. Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, et al. *NECPAL CCOMS-ICO© Tool Version 1.0. Tool to Identify Advanced-Terminal Patients in Need of Palliative Care within Health and Social Services.* Available from: https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/qualy/arxius/necpal_tool_eng_vf.pdf. Accessed December 9, 2024
94. The SPICT™ programme. Supportive & Palliative Care Indicators Tool (SPICT). Published online 2022. Available from: https://www.spict.org.uk/the-spict/. Accessed December 11, 2024
95. Tandon P, Reddy KR, O'Leary JG, et al. A Karnofsky performance status–based score predicts death after hospital discharge in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2017;65(1):217-224. doi:10.1002/hep.28900
96. Hudson BE, Ameneshoa K, Gopfert A, et al. Integration of palliative and supportive care in the management of advanced liver disease: development and evaluation of a prognostic screening tool and supportive care intervention. *Frontline Gastroenterol*. 2017;8(1):45-52. doi:10.1136/flgastro-2016-100734
97. Brown C, Aksan N, Muir AJ. Consider hospice in end-stage liver disease prognostic scale to open discussions regarding six-month mortality. *JGH Open*. 2023;7(4):278-285. doi:10.1002/jgh3.12889
98. Tandon P, Tangri N, Thomas L, et al. A Rapid Bedside Screen to Predict Unplanned Hospitalization and Death in Outpatients with Cirrhosis: A Prospective Evaluation of the Clinical Frailty Scale. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1759-1767. doi:10.1038/ajg.2016.303
99. Ward E, Hanbury G, Possamai L, et al. P43 Improving access to inpatient palliative care in end stage liver disease through SPICT screening and multi-disciplinary review: a quality improvement project. *Gut*. 2022;71(Suppl 3):A63 LP-A64. doi:10.1136/gutjnl-2022-BASL.94
100. Johnson AW, Byriel B, Rubeck J, Ghabril M, Orman ES. Standardized Criteria Increases Palliative Care Consultation Utilization in Patients With End-Stage Liver Disease: A Pilot Study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2023;40(7):747-752. doi:10.1177/10499091221127984

101. Donlan J, Ufere NN, Indriolo T, et al. Patient and Caregiver Perspectives on Palliative Care in End-Stage Liver Disease. *J Palliat Med*. 2021;24(5):719-724. doi:10.1089/jpm.2020.0551
102. Ufere NN, Donlan J, Waldman L, et al. Barriers to Use of Palliative Care and Advance Care Planning Discussions for Patients With End-Stage Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(12):2592-2599. doi:10.1016/j.cgh.2019.03.022
103. Abasseri M, Hoque S, Caldwell K, et al. Exploring Misconceptions of Palliative Care Among Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Pilot Study. *Am J Hosp Palliat Care*. Published online August 19, 2024. doi:10.1177/10499091241268423
104. Walling AM, Asch SM, Lorenz KA, Wenger NS. Impact of consideration of transplantation on end-of-life care for patients during a terminal hospitalization. *Transplantation*. 2013;95(4):641-646. doi:10.1097/TP.0b013e318277f238
105. Cox-North P, Doorenbos A, Shannon SE, Scott J, Curtis JR. The transition to end-of-life care in end-stage liver disease. *Journal of Hospice and Palliative Nursing*. 2013;15(4):209-215. doi:10.1097/NJH.0b013e318289f4b0
106. Shinall MC, Karlekar M, Martin S, et al. COMPASS: A Pilot Trial of an Early Palliative Care Intervention for Patients With End-Stage Liver Disease. *J Pain Symptom Manage*. 2019;58(4):614-622.e3. doi:10.1016/j.jpainsymman.2019.06.023
107. Kimbell B, Murray SA, Byrne H, et al. Palliative care for people with advanced liver disease: A feasibility trial of a supportive care liver nurse specialist. *Palliat Med*. 2018;32(5):919-929. doi:10.1177/0269216318760441
108. Quinn S, Campbell V, Sikka K. Sooner rather than later: early hospice intervention in advanced liver disease. *Gastrointestinal Nursing*. 2017;15(Sup5):S18-S22. doi:10.12968/gasn.2017.15.Sup5.S18
109. Kaplan A, Comisar L, Ufere NN, et al. Understanding Prognosis: Discrepancy in Prognosis Estimates Between Patients With Cirrhosis and their Hepatologists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(4):1005-1012.e4. doi:10.1016/j.cgh.2022.04.042
110. Brisebois A, Ismond KP, Carbonneau M, Kowalczewski J, Tandon P. Advance Care Planning (ACP) for Specialists Managing Cirrhosis: A Focus on Patient-Centered Care. *Hepatology*. 2018;67(5):2025-2040. doi:10.1002/hep.29731
111. Carbonneau M, Davyduke T, Spiers J, Brisebois A, Ismond K, Tandon P. Patient views on advance care planning in cirrhosis: A qualitative analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/4040518
112. Sprange A, Ismond KP, Hjartarson E, et al. Advance Care Planning Preferences and Readiness in Cirrhosis: A Prospective Assessment of Patient Perceptions and Knowledge. *J Palliat Med*. 2020;23(4):552-557. doi:10.1089/jpm.2019.0244

113. Najafian N, Sack JS, Delisle AM, Jakab S. Advance Care Planning for Patients with Cirrhosis in a Structured Inpatient/Outpatient Hepatology Program. *J Palliat Med*. 2019;22(11):1445-1448. doi:10.1089/jpm.2018.0261
114. Wang CW, Lebsack A, Sudore RL, Lai JC. Low Rates of Advance Care Planning (ACP) Discussions Despite Readiness to Engage in ACP Among Liver Transplant Candidates. *Dig Dis Sci*. 2021;66(5):1446-1451. doi:10.1007/s10620-020-06369-1
115. Lamba S, Murphy P, McVicker S, Smith JH, Mosenthal AC. Changing end-of-life care practice for liver transplant service patients: Structured palliative care intervention in the surgical intensive care unit. *J Pain Symptom Manage*. 2012;44(4):508-519. doi:10.1016/j.jpainsymman.2011.10.018
116. Van Zyl C, Storms AD, Van Deen W, et al. A Pilot Study of a Palliative Care Service Embedded in a Hepatology Clinic at a Large Public Hospital. *J Palliat Med*. 2023;26(6):776-783. doi:10.1089/jpm.2022.0438
117. Hansen L, Press N, Rosenkranz SJ, et al. Life-sustaining treatment decisions in the ICU for patients with ESLD: A prospective investigation. *Res Nurs Health*. 2012;35(5):518-532. doi:10.1002/nur.21488
118. Patel A, Asch S, Antonio AL, et al. Measuring the Quality of Palliative Care for Patients with End-Stage Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2020;65(9):2562-2570. doi:10.1007/s10620-019-05983-y
119. Ufere NN, El-Jawahri A, Ritchie C, Lai JC, Schwarze ML. Promoting Prognostic Understanding and Health Equity for Patients With Advanced Liver Disease: Using “Best Case/Worst Case.” *Gastroenterology*. 2023;164(2):171-176. doi:10.1053/j.gastro.2022.12.005
120. Ufere NN, Robinson B, Donlan J, et al. Pilot Randomized Controlled Trial of an Advance Care Planning Video Decision Tool for Patients With Advanced Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(10):2287-2295.e3. doi:10.1016/j.cgh.2021.10.027
121. Ufere NN, Donlan J, Indriolo T, et al. Burdensome Transitions of Care for Patients with End-Stage Liver Disease and Their Caregivers. *Dig Dis Sci*. 2020;(0123456789). doi:10.1007/s10620-020-06617-4
122. Hansen L, Chang MF, Lee CS, et al. Physical and Mental Quality of Life in Patients With End-Stage Liver Disease and Their Informal Caregivers. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(1):155-161.e1. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.014
123. Ufere NN, Zeng C, Donlan J, et al. Psychological Distress is Prevalent and Interdependent Among Patients with Decompensated Cirrhosis and Their Caregivers. *Am J Gastroenterol*. Published online October 25, 2024. doi:10.14309/ajg.0000000000003158

124. Künzler-Heule P, Beckmann S, Mahrer-Imhof R, Semela D, Händler-Schuster D. Being an informal caregiver for a relative with liver cirrhosis and overt hepatic encephalopathy: a phenomenological study. *J Clin Nurs*. 2016;25(17-18):2559-2568. doi:10.1111/jocn.13298
125. Shehadah A, Yu Naing L, Bapaye J, et al. Early palliative care referral may improve end-of-life care in end-stage liver disease patients: A retrospective analysis from a non-transplant center. *Am J Med Sci*. 2024;367(1):35-40. doi:10.1016/j.amjms.2023.10.006
126. Patel AA, Woodrell C, Ufere NN, et al. Developing Priorities for Palliative Care Research in Advanced Liver Disease: A Multidisciplinary Approach. *Hepatol Commun*. 2021;5(9):1469-1480. doi:10.1002/hep4.1743
127. Verma M, Kosinski AS, Volk ML, et al. Introducing palliative care within the treatment of end-stage liver disease: The study protocol of a cluster randomized controlled trial. *J Palliat Med*. 2019;22(S1):S34-S43. doi:10.1089/jpm.2019.0121
128. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmser PAL, Macmillan K. Simple Method for the Assessment of Palliative Care Patients. *J Palliat Care*. 1991;7(2):6-9.
129. Riolfi M, Buja A, Zanardo C, Marangon CF, Manno P, Baldo V. Effectiveness of palliative home-care services in reducing hospital admissions and determinants of hospitalization for terminally ill patients followed up by a palliative home-care team: A retrospective cohort study. *Palliat Med*. 2014;28(5):403-411. doi:10.1177/0269216313517283
130. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
131. Crooks V, Waller S, Smith T, Hahn TJ. The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *J Gerontol*. 1991;46(4):M139-44. doi:10.1093/geronj/46.4.m139
132. Hui D, Bruera E. The Edmonton Symptom Assessment System 25 Years Later: Past, Present, and Future Developments. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53(3):630-643. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.10.370
133. Donlan J, Zeng C, Indriolo T, et al. The Edmonton Symptom Assessment System is a valid, reliable, and responsive tool to assess symptom burden in decompensated cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2024;8(4). doi:10.1097/hc9.0000000000000385
134. Gamondi C, Larkin P, Payne S. Core competencies in palliative care: An EAPC white paper on palliative care education - Part 1. *European Journal of Palliative Care*. 2013;20(2):86-91

135. Gamondi C, Larkin P, Payne S. Core competencies in palliative care: An EAPC white paper on palliative care education - Part 2. *European Journal of Palliative Care*. 2013;20(3):140-145.
136. Denofrio JC, Verma M, Kosinski AS, et al. Palliative Care Always: Hepatology-Virtual Primary Palliative Care Training for Hepatologists. *Hepatol Commun*. 2021;0(0):2021. doi:10.1002/hep4.1849/suppinfo
137. Kellerman SE, Herold J. *Physician Response to Surveys A Review of the Literature*. *Am J Prev Med*. 2001;20(1):61-67. doi:10.1016/s0749-3797(00)00258-0
138. Plunkett A, Mortimore M, Good P. Palliative care in cirrhosis with decompensation. *Intern Med J*. 2019;49(7):904-908. doi:10.1111/imj.14348
139. Verma M, Navarro V. Palliative Care for End-Stage Liver Disease Population. *J Palliat Med*. 2017;20(1):4. doi:10.1089/jpm.2016.0375
140. Fricker ZP, Serper M. Current Knowledge, Barriers to Implementation, and Future Directions in Palliative Care for End-Stage Liver Disease. *Liver Transpl*. 2019;25(5):787-796. doi:10.1002/lt.25434
141. Kahn-Boesel O, Mitchell H, Li L, et al. Hospital-Level Care at Home for Patients with Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2024;69(5):1669-1673. doi:10.1007/s10620-024-08361-5
142. Hansen L, Chang MF, Hiatt S, et al. Symptom Classes in Decompensated Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(11):2551-2557.e1. doi:10.1016/j.cgh.2021.11.023
143. Jalan R, DAmico G, Trebicka J, Moreau R, Angeli P, Arroyo V. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;75 Suppl 1:S14-S26. doi:10.1016/j.jhep.2021.01.018
144. Mazzarelli C, Prentice WM, Heneghan MA, Belli LS, Agarwal K, Cannon MD. Palliative care in end-stage liver disease: Time to do better? *Liver Transpl*. 2018;24(7):961-968. doi:10.1002/lt.25193

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Apêndices

Documento 1 – Prémio Propina de Doutoramento da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna

SPMI
Sociedade Portuguesa de Medicina Interna

Instituição de Utilidade Pública

Fundada em 1951

DIREÇÃO

Presidente
Luís Duarte Costa

Vice-Presidentes
Isabel Fonseca
Vasco Barreto
Nuno Bernardino Vieira

Secretário-Geral
Bruno Grima

Secretários Adjuntos
Mafalda Santos
Carolina Guedes
Anabela Oliveira

Tesoureiro
Fernando Salvador

ASSEMBLEIA GERAL

Presidente
A. Oliveira e Silva

Vogais
Francisca Delerue
Edite Nascimento

CONSELHO FISCAL

Presidente
Susana Marques

Vogais
João Porto
Diana Fernandes

DECLARAÇÃO

Para os devidos efeitos se declara que Hugo M. Oliveira foi um dos Vencedores do Prémio "Propina de Doutoramento 2021" com o trabalho ***"Cuidados Paliativos na Doença Hepática Crónica Avançada: análise da realidade portuguesa, da evolução da doença na carga sintomática dos doentes e da intervenção por Cuidados Paliativos.***

Lisboa, 3 de Fevereiro de 2025

O Presidente da SPMI

Dr. Luis Duarte Costa

Documento 2 – Artigo de revisão sobre cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada

Liver Failure

HUGO OLIVEIRA

1. Introduction

The liver is a fundamental organ in the human body and performs several functions ranging from the production of enzymes necessary for digestion, drug-metabolism, the production of proteins and coagulation factors.

Multiple agents, such as viruses (hepatitis B or C viruses) or chemicals (alcohol or drugs) can attack the main cell of the liver, the hepatocyte. The aggression of the liver tissue leads to the activation of defence cells, Kupffer cells, which will destroy the injured hepatocyte and activate the hepatic stellate cells, an essential event in the fibrogenesis process.

In liver cirrhosis, much of the normal liver tissue is replaced by fibrosis. Chronic liver disease (CLD) is a reflection of sustained damage to the liver parenchyma, which evolves in the long term to liver failure.

Most patients with CLD have been asymptomatic for decades and completely oblivious to the progressive character of the disease. Patients with liver cirrhosis eventually evolve to situations of decompensation that can present in the form of:

- Ascites
- Hepatic Encephalopathy (HE)
- Upper gastrointestinal bleeding (UGIB)

The presence of decompensation marks an advanced stage of the disease, which is associated with physical changes that affect important

Programa Doutoral em Cuidados Paliativos

morbidity and mortality, such as malnutrition and loss of muscle mass. Liver transplantation is the only curative treatment, but it is only suitable for a small number of patients. In this sense, given the impossibility of cure and the inexorable progression of the disease, palliative care must assume a primordial role in the management of these patients.

2. Historical Framework and Development

There are few data on the implementation of palliative care in chronic organ diseases, especially in CLD, although studies show that palliative care decreases levels of depression and anxiety, as well as a greater acceptance of the disease. The blurring between palliative care and end-of-life care leads to a late involvement of palliative care teams. A study published in 2014 showed that only 10% of patients removed from the liver transplant list were referred to palliative care teams. There are some barriers to the referral of patients with advanced CLD:

- The clinical course of the disease is not linear as in cancer diseases.
- The patient with advanced CLD may not appear "too sick" to medical teams.
- Referral to palliative care can be interpreted as "giving up" on the patient.

The news of a terminal diagnosis is a stressful event and arouses great emotions such as fear, anxiety, depression and despair. Early discussion with the patient and family about the underlying prognosis and mode of disease progression facilitates acceptance of the disease and allows for an opening for discussion regarding the end-of-life. This topic is particularly relevant in patients with advanced liver disease, as they can progress to recurrent situations of refractory hepatic encephalopathy, which limits a conscious discussion about the level of care at the end of the disease.

It is also important to point out that some of the patients with CLD in a substance abuse context may have poor social support, which makes it difficult to implement good health care, including an adequate palliative care network.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Programa Doutoral em Cuidados Paliativos

3. Definition and Conceptual Clarification

Liver failure is associated with high mortality and morbidity. Patients have physical symptoms (pain, dyspnoea, fatigue, itching) and psychological symptoms (anxiety, depression, alexithymia), which tend to worsen as the disease progresses. There are two systems often used for stratification and prognosis of patients with CLD. The Child-Pugh score that uses clinical and analytical variables and scores patients in three increasing stages of severity: A, B and C. The MELD-Na score, a logarithmic model that uses analytical variables.

Although the chapter is designed for advanced chronic liver disease in the context of cirrhosis, some of these symptoms are transversal to patients with portal hypertension and/or liver failure in a context, for example, of diffuse liver metastasis, so the same principles apply.

3.1. Symptoms in Advanced Liver Disease

In this section, therapeutic approaches to the most prevalent symptoms or complications in patients with CLD will be discussed.

3.1.1. Pain

Pain is a prevalent symptom in CLD, according to some series it can reach 65%. However, most of the time patients are undermedicated for fear of adverse effects of the medication and/or for fear that the drugs may worsen the evolution of liver failure.

Although the basic principles of pain control apply to patients with advanced chronic liver disease, some modifications are needed:

a) In patients with advanced cirrhosis, the use of steroidal anti-inflammatory drugs should be avoided given the increased risk of upper gastrointestinal bleeding and renal dysfunction.
b) Paracetamol can be used as a first-line analgesic agent, avoiding, however, daily doses above 2 grams.
c) Codeine is ineffective in advanced liver disease as the formation of its active metabolite is dependent on liver function.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Programa Doutoral em Cuidados Paliativos

d) In case of use of opioids such as morphine and oxycodone, the doses should be reduced, given the reduction in liver clearance and the consequent increase in bioavailability.
e) Fentanyl and Sufentanil appear to be safe in advanced liver disease.
f) All opioids can cause hepatic encephalopathy, which is why it should be monitored in patients with advanced chronic liver disease.

3.1.2. Hepatic Encephalopathy

HE, more frequent when there is severe hepatocellular dysfunction and/or portosystemic shunt, presents with a broad spectrum from mild cognitive dysfunction to overt changes in the wakefulness system. The presence of HS contributes to a worsening of the quality of life of patients and their families, due to the progressive loss of autonomy and functional capacity.

HE is classified based on the West Haven system in which in stage I we find a picture of minimal HE that is only perceptible in neuro psychometric tests, stages II and III are clinically documented by the presence of apathy or mental confusion and in stage IV the patient progresses to coma.

In the presence of HE, it is important to exclude the presence of precipitating causes such as infection, dehydration, medications and also constipation. Treatment involves solving the precipitating cause and promoting intestinal transit.

The loss of the oral route can be limiting in the treatment of HE. In these cases, it is important to assess the level of care in which the patient is and analyse whether the placement of a nasogastric tube is advantageous to allow the administration of medication or whether the use of an enema is lawful (administer 300mL of lactulose in 1L of water by placing the patient in the Trendelenburg position).

3.1.3. Ascites

Ascites is defined by the presence of excess fluid in the peritoneal cavity and occurs in the presence of portal hypertension, which leads to splanchnic vasodilation, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, and subsequent sodium retention. The onset of ascites occurs in almost 50% of patients with liver cirrhosis and is one of the most disruptive symptoms

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Programa Doutoral em Cuidados Paliativos

experienced by these patients as it is associated with the onset of symptoms such as nausea, vomiting, dyspnoea and early satiety.

The medical treatment of ascites involves dietary restriction of salt to no more than 2 g per day and use of diuretics. Spironolactone is the first-line drug, starting with a dose of 100 mg and increments of 100 mg every 7 days up to a maximum of 400 mg/day. The appearance of gynecomastia or hyperkalaemia can limit its use and some patients respond poorly. In these cases, furosemide, 40 mg/day, with increments every 3 days, up to a maximum of 160 mg/day, can be associated. A balanced increment of 40 mg of furosemide for every 100 mg of spironolactone is proposed.

In some patients the management of ascites is complex, as they respond poorly to diuretic therapy (diuretic resistant ascites) or develop complications such as HE or renal dysfunction (refractory ascites). In these cases, patients should enter into regular paracentesis programs to remove excess ascitic fluid. Depending on the level of care the patient is in, large-volume paracentesis with albumin replacement (~8g of albumin per litre of ascitic fluid removed) may be performed to prevent post-paracentesis circulatory dysfunction, or the placement of permanent catheter (pigtail or tunnelled) for daily removal of a small amount of ascitic fluid (1 to 2 litres) and thus reduce the number of pricks for paracentesis. A study published in 2016 in Palliative Medicine showed that this can be an effective alternative, without a statistically significant increase in the risk of infection.

The placement of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS), despite the risk of being able to condition HE, can be an alternative in the management of ascites, but the data of this technique in palliative care is limited and it is dependent on the level of care in which the patient is.

3.1.4. Spontaneous Bacterial Peritonitis

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is one of the most common infections in patients with liver cirrhosis and corresponds to an infection of the ascitic fluid. Diagnosis is established by the presence of ≥250 neutrophils/uL in the ascitic fluid, which requires diagnostic paracentesis. In some patients, depending on the level of care they are in, it may be lawful to assume the diagnosis empirically (without performing paracentesis) in the presence of ascites and one or more of the following symptoms: fever, abdominal pain or presence of hepatic encephalopathy.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Programa Doutoral em Cuidados Paliativos

Empirical treatment involves intravenous administration, for 5 days, of cefotaxime 2g every 8h. In patients with poor intravenous access or who are considering outpatient treatment, the administration of ceftriaxone 1g twice a day intramuscularly or subcutaneously seems to be an effective alternative.

3.2. Other Issues

The presence of oesophageal varices is a direct consequence of increased portal pressure and a frequent complication in the presence of liver cirrhosis. It is estimated that 1/3 of patients with oesophageal varices develop acute haemorrhage, putting the patient at high risk of death. In general, in the face of an UGIB episode, the patient must be hospitalised, urgently performed upper GI endoscopy for adequate endoscopic treatment and administration of vasopressor drugs (terlipressin, somatostatin or octreotide). In the context of palliative care, the approach to UGIB in patients with advanced chronic liver disease is not discriminated, and must be discussed at an early stage and adapted to the level of care in which the patient is.

4. Conclusion

Patients with CLD have a high morbidity caused by the symptoms and complications of the disease, which require regular intervention. Furthermore, the diagnosis of a chronic and terminal illness is an event that arouses great emotions.

Early discussion with the patient and family about the underlying prognosis and mode of disease progression facilitates acceptance of the disease and allows for a discussion of the anticipated care plan and end-of-life care.

Curative and palliative approaches in liver failure should not be seen as incompatible, but as complementary. However, many aspects of palliative care and symptom control in advanced CLD need further investigation.

5. Keywords

Ascites; Chronic Liver Disease; Cirrhosis; Liver Failure; Portal Hypertension.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Programa Doutoral em Cuidados Paliativos

6. References

KIMBELL, B., BOYD, K., & KENDALL, M.: Managing uncertainty in advanced liver disease: a qualitative, multiperspective, serial interview study. *BMJ Open.* 2015, *5*.

LARSON, A. M.: Palliative Care for Patients with End-Stage Liver Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015, *17*: 440.

MACKEN, L., JOSHI, D., & MESSENGER, J.: Palliative long-term abdominal drains in refractory ascites due to end-stage liver disease: A case series. *Palliat Med.* 2017, *31*: 671–675.

PERRI, G. A.: Ascitis in patients with cirrhosis. *Can Fam Physician.* 2013, *59*: 1297–1299.

PERRI, G. A., & KHOSRAVANI, H.: Complications of end-stage liver disease. *Can Fam Physician.* 2016, *62*: 44–50.

POONJA, Z., BRISEBOIS, A., VAN ZANTEN, S. V. *et al.*: Patients with cirrhosis and denied liver transplants rarely receive adequate palliative care or appropriate management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014, *12*: 692–698.

ROGAL, S. S., WINGER, D., BIELEFELDT, K. *et al.*: Pain and opioid use in chronic liver disease. *Dig Dis Sci 2013, 58*: 2976–2985.

ZHOU, W., ZHANG, Q. B., & QIAO, L.: Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014, *20*: 7312–7324.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Documento 3 – Questionário elaborado e aplicado às equipas de hepatologia e cuidados paliativos

U.PORTO
FM UP FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DO PORTO

Realidade das equipas médicas de cuidados paliativos e hepatologia para a implementação de cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada

Projecto de investigação inserido no Programa Doutoral em Cuidados Paliativos da FMUP

Agradeço a disponibilidade e participação no estudo.

Informação ao Participante

Este projecto de investigação visa avaliar o **grau de concordância entre as equipas médicas** de Cuidados Paliativos e de Hepatologia sobre em que fase da doença hepática deve ser realizada a **referenciação para cuidados paliativos**.
É um estudo transversal, sob a forma de **questionário eletrónico anonimizado**, com questões relacionadas com caracterização da população, caracterização clínica e cenários clínicos hipotéticos. Tem um **tempo aproximado de preenchimento de 9 minutos** e os dados obtidos poderão ser utilizados para fins clínicos, apresentações e publicações científicas.
O estudo é de **participação voluntária**. Apenas os questionários preenchidos na totalidade serão alvo de análise. De salientar que, **os dados serão mantidos em sigilo e que os resultados obtidos são estritamente confidenciais**, sendo apenas utilizados para os fins desta investigação. **Todos os dados colhidos são anonimizados** de forma a garantir a privacidade, confidencialidade e da proteção dos dados pessoais, de acordo com a legislação em vigor. Declara-se que **não existe nenhum conflito de interesse** por parte dos profissionais que promovem o estudo, nem por parte dos participantes. Todas as **dúvidas e questões** que possa ter em relação à sua participação neste projeto podem e devem ser **colocadas diretamente ao investigador**.

Com os melhores cumprimentos, o investigador:

Hugo M Oliveira
A.H. Medicina Interna / Equipa de Cuidados Paliativos da ULS Matosinhos
Doutorando do Programa Doutoral em Cuidados Paliativos da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
hugo.oliveira@ulsm.min-saude.pt

* 1. Após a consulta da informação prévia, autorizo a participação neste estudo de forma voluntária, livre e esclarecida.

◯ Sim

◯ Não

* 2. Idade

* 3. Género

☐ Masculino

☐ Feminino

☐ Outro (especificar)

* 4. Especialidade médica

- [ ] Gastroenterologia
- [ ] Medicina Geral e Familiar
- [ ] Medicina Interna
- [ ] Oncologia
- [ ] Outra (especificar)

* 5. Área de trabalho específica

- [ ] Cuidados Paliativos
- [ ] Hepatologia

* 6. Anos de prática clínica na área especifica?

* 7. Região de Trabalho?

- ◯ Centro
- ◯ Lisboa/Vale do Tejo
- ◯ Norte
- ◯ Outra (especificar)
- ◯ Região Autónoma da Madeira
- ◯ Região Autónoma dos Açores
- ◯ Sul (Alentejo e Algarve)

* 8. Qual o seu nível de formação em Cuidados Paliativos?

- [ ] Formação básica (estágio ou curso com duração inferior a 3 meses)
- [ ] Formação intermédia (pós-graduação ou vários anos de trabalho na área)
- [ ] Formação avançada (mestrado ou doutoramento) ou competência em Medicina Paliativa reconhecida pela Ordem dos Médicos
- [ ] Sem formação em Cuidados Paliativos

* 9. Qual o seu nível de formação em Hepatologia?

- [ ] Formação básica (estágio ou curso com duração inferior a 3 meses)
- [ ] Formação intermédia (pós-graduação ou vários anos de trabalho na área)
- [ ] Formação avançada (mestrado ou doutoramento)
- [ ] Sem formação em Hepatologia

* 10. A formação base em hepatologia para quem trabalha em cuidados paliativos deve ser fomentada?

Concordo muito	Concordo	Não concordo nem discordo	Discordo	Discordo muito
○	○	○	○	○

* 11. A formação base em cuidados paliativos para quem trabalha em hepatologia deve ser fomentada?

Concordo muito	Concordo	Não concordo nem discordo	Discordo	Discordo muito
○	○	○	○	○

* 12. No seu entender a **abordagem das complicações** associadas à doença hepática crónica avançada é melhor gerida por?

- [ ] Especialistas em Hepatologia
- [ ] Especialistas em Cuidados Paliativos
- [ ] Ambas as especialidades

* 13. No seu entender a **abordagem de sintomas** associadas à doença hepática crónica avançada é melhor gerida por?

- [ ] Especialistas em Hepatologia
- [ ] Especialistas em Cuidados Paliativos
- [ ] Ambas as especialidades

* 14. Qual o seu **grau de concordância** com a seguinte frase: a doença hepática crónica avançada é uma doença terminal.

Concordo muito	Concordo	Não concordo nem discordo	Discordo	Discordo muito
○	○	○	○	○

* 15. Diga o quão difícil é **prever o prognóstico** nos doentes com doença hepática crónica avançada.

Muito difícil	Difícil	Nem fácil nem difícil	Fácil	Muito fácil
◯	◯	◯	◯	◯

* 16. Qual a sua perceção **do envolvimento de cuidados paliativos** na doença hepática crónica avançada.

Muito frequente	Frequente	Ocasional	Raramente	Muito raramente
◯	◯	◯	◯	◯

* 17. Com que frequência costuma **referenciar ou receber** para cuidados paliativos doentes com doença hepática crónica avançada:

Nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes	Sempre
◯	◯	◯	◯	◯

Em que situações, analisando os cenários clínicos descritos e no seu entender, devem os doentes com doença hepática serem orientados para equipas de cuidados paliativos:

* 18. Todos os doentes com doença hepática crónica.

◯ Sim

◯ Não

* 19. Todos os doentes com doença hepática crónica após um primeiro episódio de descompensação.

◯ Sim

◯ Não

* 20. Todos os doentes com doença hepática crónica avançada excluídos de lista de transplantes hepático.

◯ Sim

◯ Não

* 21. Todos os doentes com doença hepática crónica avançada independentemente da sua situação em lista de transplante hepático.

◯ Sim

◯ Não

* 22. Todos os doentes com doença hepática crónica avançada em fase terminal de doença.

◯ Sim

◯ Não

* 23. Todos os doentes com hepatocarcinoma excluídos de lista de transplante hepático.

◯ Sim

◯ Não

* 24. Todos os doentes com hepatocarcinoma, independentemente do estadio ou situação em lista de transplante hepático.

◯ Sim

◯ Não

* 25. Todos os doentes com hepatocarcinoma em estadio BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) C ou D.

◯ Sim

◯ Não

Documento 4 –Informação ao Participante estudo MELD-ESAS

U.PORTO
FMUP FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DO PORTO

Informação ao Participante

Identificação do projeto de investigação: Avaliação da carga sintomática dos doentes com doença hepática crónica avançada, qual o impacto da evolução da doença e da intervenção por Cuidados Paliativos

Investigador principal: Hugo Miguel Oliveira
hugo.oliveira@ulsm.min-saude.pt
+351 910 591 956

Objetivo do projeto de investigação: Avaliar de que forma a evolução natural da Doença Hepática Crónica Avançada se relaciona com a carga sintomática e o papel dos Cuidados Paliativos na melhoria destes sintomas. Salientando assim a importância do tema para a comunidade científica e ajustar os cuidados de saúde prestados aos doentes com Doença Hepática Crónica Avançada

Metodologia a utilizar: Será realizada uma avaliação médica por um especialista em cuidados paliativos ou em hepatologia a todos os doentes que apresentem uma primeira descompensação por doença hepática crónica. Será avaliada a carga sintomática destes doentes utilizando a *Edmonton Symptom Assessment System scale* (ESAS) e na presença de sintomas os doentes serão submetidos a intervenção terapêutica considerada mais adequada segundo a *leges artis* e contactados ou reavaliados para observar a evolução da carga sintomática. Todos os doentes serão seguidos prospectivamente e submetidos a reavaliação após 3 meses.

Garantias práticas:

- A consulta associada ao projecto de investigação não será sujeita a pagamento de taxas moderadoras e serão emitidas justificações de ausência de trabalho (se aplicável);
- O estudo é de participação voluntária e é possível abandonar a participação no projeto de investigação a qualquer momento, sem prejuízo de relacionamento com o médico/profissionais de saúde e garantindo a manutenção de todos os direitos à assistência clínica;
- Todos os dados colhidos são anonimizados de forma a garantir a privacidade, confidencialidade e da proteção dos dados pessoais, de acordo com a legislação em vigor;
- O projecto de investigação foi aprovado pela Comissão de Ética da Unidade Local de Saúde de Matosinhos;

U.PORTO
FMUP FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DO PORTO

CONSENTIMENTO INFORMADO

Eu, abaixo-assinado (nome completo do doente adulto ou do voluntário)

_____

_____

declaro não estar a participar em nenhum outro projeto de investigação neste momento. Recebi o texto de *Informação ao Participante* relativo ao estudo em que concordei participar. Compreendi a explicação que me foi fornecida pelo investigador que assina este documento. Foi-me ainda dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias, e de todas obtive resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, a informação ou explicação que me foi prestada versou os objetivos, os métodos, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto. Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de recusar a todo o tempo a minha participação no estudo, bem como pedir a imediata eliminação de todos os meus dados recolhidos no âmbito o estudo, sem que isso possa ter como efeito qualquer prejuízo na assistência que me é prestada.

Por isso, consinto de forma livre e esclarecida que me seja aplicado o inquérito proposto pelo investigador.

Assinatura do doente ou voluntário:_____

*Data:*___/___/___

Nome e Assinatura do Investigador responsável:

_____

_____

*Data:*___/___/___

Anulação do Consentimento Informado

Declaro que recebi a *Informação ao Participante* relativo ao estudo / projeto de investigação em questão, que me foi proposto pelo investigador que assina este documento e **pretendo anular** o consentimento dado na data ____/____/____.

Assinatura do doente ou voluntário:_____

Data:___/___/___

Assinatura do Investigador responsável: _____

Data:___/___/___

Nota: Fornecimento obrigatório de cópia ao participante

Documento 5 – Aprovação Comissão de Ética Unidade Local de Saúde de Matosinhos

UNIDADE LOCAL DE SAÚDE DE MATOSINHOS HOSPITAL PEDRO HISPANO	INFORMAÇÃO	Nº 131/CES/JAS Data: 15-10-2021

Para: **Serviço de Gestão do Conhecimento**
De: **Comissão de Ética para a Saúde da ULS Matosinhos**

Assunto: Pedido de autorização para realização de estudo intitulado **"Cuidados Paliativos na Doença Hepática Crónica Avançada: análise da realidade portuguesa, da evolução da doença na carga sintomática dos doentes e da intervenção por Cuidados Paliativos"**

INFORMAÇÃO

Exmos(as) Srs(as),

A Comissão de Ética para a Saúde analisou o pedido de autorização para realização de estudo intitulado **"Cuidados Paliativos na Doença Hepática Crónica Avançada: análise da realidade portuguesa, da evolução da doença na carga sintomática dos doentes e da intervenção por Cuidados Paliativos"**, cujo Investigador Principal é o Dr. Hugo M. Oliveira (Assistente Hospitalar de Medicina Interna), equipa de Cuidados Paliativos da ULS Matosinhos. Este estudo insere-se no âmbito do Programa Doutoral em Cuidados Paliativos

Recebida documentação complementar quanto ao consentimento informado, decide-se nada opor à realização deste estudo.

Com os melhores cumprimentos

Dr. José Alberto Silva
Presidente da Comissão de Ética
da ULS Matosinhos

Dr. José Alberto Silva
(Presidente da Comissão de Ética da ULSM, E.P.E.)

Documento 6 – Aprovação Comissão de Ética Centro Hospitalar e Universitário do Porto

REPÚBLICA PORTUGUESA
SAÚDE

SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE

centro hospitalar do Porto

Exmo. Sr. Dr. Hugo Oliveira
Avenida do Bairro, 199
4475-111 Castêlo da Maia - Maia

ASSUNTO: Trabalho Académico - Doutoramento - **"Cuidados paliativos na doença hepática crónica avançada. Estudo retrospetivo multicêntrico da atuação clínica nos últimos 3 anos"** – N/ REF.ª 2021.351(284-DEFI/299-CE)

O Conselho de Administração do CHUPorto autoriza a realização do estudo acima mencionado, após a implementação das recomendações elaboradas pela Encarregada da Proteção de Dados do CHUPorto, a realizar na Unidade de Transplantação Hepato-Pancreática desta Instituição e tendo como Investigador Principal o Dr. Hugo Oliveira.
O estudo foi previamente analisado pela Comissão de Ética do CHUPorto|ICBAS, pelo Serviço de Investigação Clínica, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHUPorto e pelo Presidente do Conselho de Administração, tendo obtido parecer favorável.

Cumprimentos,

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
15/6/2022
Dr. PAULO BARBOSA — Presidente
Dr.ª RITA MOREIRA — Vogal Executiva
Prof. Doutor JOSÉ BARROS — Diretor Clínico
Dr.ª RITA VELOSO — Vogal Executiva
Enf.º EDUARDO ALVES — Enfermeiro Diretor

Documento 7 – Aprovação Comissão de Ética Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro

R. 3335 de 17.08.2021

CARLA FONTE <carlaf@chtmad.min-saude.pt>
seg, 07/02/2022 15:44

Para: Hugo M. Oliveira <Hugo.Oliveira@ulsm.min-saude.pt>

Exmo. Senhora
Dr. Hugo Moreira

Por incumbência da Sra. Presidente da Comissão de Ética para a Saúde, remete-se documento relativo ao assunto em apreço, sobre o qual a Comissão Ética, em reunião do dia 26 de janeiro de 2022 emitiu, o seguinte parecer:

"Aprovado."

Mais se informa que este parecer foi homologado em reunião do CA dia 27.01.2022.

Com os melhores cumprimentos,

Carla Fonte
Secretariado do Conselho de Administração
Comissão de Farmácia e Terapêutica
Comissão de Ética para a Saúde
Comissão de Proteção Radiológica

Avenida da Noruega
5 000 - 508 Vila Real
E. carlaf@chtmad.min-saude.pt
T. +351259300508 **F.** +351259300503