






# Critérios de Seleção para Transplantação Hepática e Modalidades Terapêuticas como Ponte na Falência Hepática Aguda

Daniel Medina Dias<sup>1</sup> , Dulce Diogo<sup>1,2,\*</sup> , João Madaleno<sup>1,2,3</sup> , José Guilherme Tralhão<sup>1,2</sup> 

1.Universidade de Coimbra  – Faculdade de Medicina – Coimbra – Portugal. 2.Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Unidade de Transplantação Hepática de Adultos – Coimbra – Portugal. 3.Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Serviço de Medicina Interna – Coimbra – Portugal.

\*Autora correspondente: dulce.diogo@chuc.min-saude.pt

Recebido: Mar 23, 2022 | Aceito: Jan 19, 2023

Editora de seção: Ilka de Fátima Santana F Boin 

How to cite: Dias DM, Diogo D, Madaleno J, Tralhão JG. Critérios de Seleção para Transplantação Hepática e Modalidades Terapêuticas como Ponte na Falência Hepática Aguda. BJT. 2023.26 (01):e0823. [https://doi.org/10.53855/bjt.v26i1.457\\_PORT](https://doi.org/10.53855/bjt.v26i1.457_PORT)

## RESUMO

**Introdução:** A escassez de órgãos para transplantação hepática impõe uma seleção criteriosa dos doentes com falência hepática aguda. Vários modelos de prognóstico foram desenvolvidos para selecionar os doentes para transplantação. Essa síndrome pode evoluir rapidamente para falência multiorgânica. Assim, vários sistemas de suporte hepático extracorporeal foram aperfeiçoados, com o objetivo de fazer a *ponte* para transplantação ou assegurar a recuperação do doente. **Objetivos:** Rever os principais critérios de seleção para transplantação hepática nos doentes com falência hepática aguda, incidindo sobretudo sobre os novos marcadores. Identificar os critérios de mau prognóstico associados a futilidade terapêutica. Rever os principais sistemas de suporte hepático extracorporeal, analisando o seu impacto na sobrevida dos doentes com falência hepática aguda. **Métodos:** A pesquisa foi realizada na MEDLINE e Pubmed entre 16 de outubro de 2021 e 5 de dezembro de 2021. Os critérios de inclusão foram: doentes adultos; doentes com lesão hepática aguda ou falência hepática aguda; estudos observacionais; estudos clínicos; séries de casos clínicos; estudos caso-controle; revisões sistemáticas; meta-análises. **Discussão:** Os critérios de King's College têm sido amplamente utilizados. No entanto, apesar de boa especificidade, apresentam sensibilidade reduzida. Vários marcadores foram utilizados para melhorar a sua acuidade prognóstica, mas sem resultados claros até ao momento. Vários estudos apontaram a idade do doente, a incompatibilidade ABO e má qualidade do enxerto como potenciais fatores para futilidade terapêutica. Os sistemas de suporte hepático extracorporeal têm influência positiva nos parâmetros clínicos e laboratoriais; no entanto, não demonstram claro aumento da sobrevida desses doentes. **Conclusão:** Este estudo permite concluir que a falência hepática aguda é uma síndrome heterogênea, o que prejudica a qualidade dos estudos efetuados para avaliar o impacto dos critérios de prognóstico na sobrevida dos doentes com falência hepática aguda, mas também tem limitado os estudos efetuados para avaliar o impacto dos sistemas de suporte hepático extracorporeal na sobrevida.

Descritores: Falência Hepática Aguda; Transplante de Fígado; Prognóstico; Suporte Vital Extracorpóreo.

## *Selection Criteria for Liver Transplantation and Bridge Therapeutic Modalities in Acute Liver Failure*

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute liver failure (ALF) is a condition that can rapidly progress to multiorgan failure. Therefore, different extracorporeal liver support systems have been developed to function as a *bridge* to transplantation or spontaneous survival. Conversely, the shortage of organs demands a rigorous selection process to determine whom should receive transplantation and several prognostic models have been proposed to identify the patients who would benefit the most from liver transplantation (LT). **Objectives:** A review of the main selection criteria used for LT in ALF is carried out, focusing mostly on the new proposed prognostic markers, and aiming to identify poor prognosis criteria associated with futility in LT. Extracorporeal liver support systems (ECLS) were also reviewed, including an analysis of their impact on the survival of patients with ALF. **Methods:** MEDLINE and PubMed databases were searched between 16<sup>th</sup> October 2021 and 5<sup>th</sup> December 2021. The inclusion criteria were: adult patients; patients with acute

liver injury (ALI) or ALF; observational studies; clinical studies; case series; case-control studies; systematic reviews; meta-analysis. **Discussion:** King's College criteria (KCC) have been widely used and despite good specificity, have low sensitivity. Several markers have been used to improve prognostic accuracy, but the results are not sufficiently clear. Patient age, ABO incompatibility, and poor-quality grafting were potential factors that could indicate potential futility in LT. ECLS have a positive influence in clinical and laboratory parameters; however, there is no clear evidence of improvement in survival. **Conclusion:** ALF is a heterogeneous syndrome, which brings into question of the studies carried out to evaluate prognostic criteria to select patients for LT. It also narrows down the studies performed to evaluate the impact of ECLS on survival.

Descriptors: Acute Liver Failure; Liver Transplantation; Prognosis; Extracorporeal Life Support.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência hepática aguda (IHA) é uma condição rara caracterizada por um comprometimento da função hepática aguda em pacientes sem uma doença hepática crônica subjacente, e se manifesta com icterícia, coagulopatia e nível de consciência alterado.<sup>1</sup> A encefalopatia hepática (EH) é uma característica clínica importante na definição da IHA. A lesão hepática aguda (LHA) é caracterizada pela alteração dos parâmetros de coagulação sem EH, e os pacientes podem progredir para a IHA. A IHA pode afetar quase todos os sistemas de órgãos, e muitas vezes está associado a disfunções de múltiplos órgãos, e pode evoluir para a falência de múltiplos órgãos (FMO).<sup>2</sup>

Nos países desenvolvidos, as cinco etiologias mais comuns de IHA são a toxicidade da acetaminofeno, isquemia, lesão hepática induzida por drogas (LHID), infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), e disfunção autoimune. Em contraste, nos países em desenvolvimento, as etiologias mais comuns da IHA são as hepatites virais A, B e E. Há também três causas de IHA que representam uma descompensação da doença hepática crônica: Doença de Wilson, reativação da infecção crônica pelo HBV e autoimunidade. A IHA hiperaguda é causada principalmente pela toxicidade de acetaminofeno e isquemia. Ela está associada a níveis muito altos de aminotransferases e concentrações mais baixas de bilirrubinas, enquanto lesões hepáticas de evolução lenta (formas agudas e subagudas de IHA) são frequentemente causadas por infecção pelo HBV, autoimunidade ou LHID. Está associada a menores concentrações de aminotransferases e maiores níveis de bilirrubina. Em geral, os pacientes com IHA hiperaguda têm melhores taxas de sobrevivência a curto prazo do que os pacientes com IHA aguda e subaguda.<sup>2</sup>

O transplante de fígado (TF) é a única terapia disponível que efetivamente aumenta a sobrevivência geral; no entanto sua eficácia não foi claramente validada em ensaios controlados aleatorizados. Antes da era de TF, a mortalidade geral da IHA era de cerca de 80-85%.<sup>3</sup> Germani *et al.* descobriram que a mortalidade diminuiu significativamente com a disponibilidade generalizada de TF. Neste estudo, as taxas de sobrevivência de 1, 5 e 10 anos foram de 74, 68, e 63%, respectivamente. A mortalidade precoce pós-TF em pacientes com IHA excede a dos pacientes que recebem TF para cirrose, refletindo a gravidade da IHA, sendo que a maioria (86%) ocorre nos primeiros 3 meses.<sup>3</sup> Entretanto o TF é um recurso limitado e a decisão de realizar TF deve ser tomada cuidadosamente, devido à falta de disponibilidade de doadores de órgãos e aos riscos de TF inadequado e imunossupressão. Como a IHA pode progredir rapidamente para FMO, é crucial avaliar o prognóstico dos pacientes, diferenciando aqueles que irão se recuperar espontaneamente daqueles que não sobreviverão sem TF. Índices prognósticos precisos têm sido foco de muitas investigações, mas ainda são insuficientes. Em 2017, a Associação Europeia para o Estudo do Fígado apresentou novas diretrizes sobre a gestão da IHA, abordando a falta de uniformidade nos critérios utilizados para avaliar o prognóstico.<sup>1</sup>

Considerando os riscos de TF, diferentes alternativas foram estudadas para promover a regeneração hepática como *ponte*, seja enquanto se aguarda um órgão adequado para TF ou como uma modalidade para regeneração hepática.<sup>4</sup> Na IHA, a disfunção hepatocelular leva ao acúmulo de toxinas séricas, tais como amônia, citocinas pró-inflamatórias e aminoácidos aromáticos, contribuindo para o desenvolvimento da EH e da FMO. Metabólitos solúveis em água podem ser removidos do sangue usando terapias de reposição renal; entretanto metabólitos hidrofóbicos e ligados à albumina não podem ser removidos usando essas técnicas.<sup>5</sup> Sistemas de suporte hepático extracorpóreo (SSHE) são dispositivos extracorpóreos que imitam as três funções hepáticas primárias: (1) desintoxicação de toxinas nocivas; (2) biossíntese (por exemplo albumina e fatores de coagulação); e (3) regulação da bioquímica sérica normal. Existem dois grupos de SSHE: artificial e bioartificial (ou baseado em células).<sup>5</sup>

Este estudo propõe uma revisão dos critérios mais importantes utilizados para selecionar pacientes com IHA para TF, bem como seus pontos fortes e fracos, e como a precisão desses modelos de prognóstico pode ser melhorada. Além disso, o escopo desta revisão inclui a identificação de critérios de mau prognóstico pós-TF que podem antecipar TF fútil. Este estudo também visa rever os estudos mais relevantes que utilizaram dispositivos de SSHE, focalizando seu papel potencial na melhoria da mortalidade e da morbidade de pacientes com IHA.

## MÉTODOS

As bases de dados MEDLINE e PubMed foram utilizadas entre 16 de outubro de 2021 e 5 de dezembro de 2021 para pesquisar artigos sobre dois temas (1) modelos prognósticos e seu impacto na IHA; e (2) SSHE e seus impactos na IHA. Para os modelos de prognóstico, os termos de temas médicos (MeSH): *Acute Liver Failure* OR *Liver Transplantation* foram utilizados principalmente em combinação com outros termos de texto livre, tais como: *Prognosis* OR *Prognostic* OR *Survival* OR *Outcome*, os quais forneceram a base para esta pesquisa. Esses termos também foram combinados com outros para refinar os resultados, tais como: *King's College* OR *Kings College* OR *Clichy* OR *Lactate* OR *Phosphate* OR *Biomarkers* [MeSH] OR *MicroRNAs* [MeSH] OR *Acetaminophen* OR *Paracetamol*. Para a busca de SSHE, o termo MeSH *Acute Liver Failure* foi predominantemente utilizado, combinado com outros termos de texto livre, tais como *Extracorporeal Liver Support* OR *Extracorporeal Liver Device* OR *Liver Support*, os quais forneceram a base para esta pesquisa. Esses termos também foram combinados com outros para refinar os resultados, tais como: *Albumin Dialysis* OR *Molecular Adsorbent Recirculating System* OR *MARS* OR *Single-Pass Albumin Dialysis* OR *Plasma Exchange* OR *Fractionated Plasma Separation and Adsorption* OR *Prometheus*.

Nesta revisão, consideramos os artigos que incluíam os seguintes critérios de inclusão: pacientes adultos; pacientes com IHA ou LHA; estudos observacionais; estudos clínicos; séries de casos; estudos de caso-controle; revisões sistemáticas; metanálises. Foram excluídos: pacientes pediátricos; pacientes com IHA grave ou fulminante ou que tinham doenças hepáticas anteriores; artigos de opinião; relatos de casos; artigos em outros idiomas que não inglês, português ou espanhol.

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, uma seleção primária foi realizada através da leitura do título e do resumo. Outras pesquisas foram conduzidas usando termos secundários e revisando referências dos artigos selecionados.

## DISCUSSÃO

### Critérios prognósticos em IHA

Vários modelos prognósticos foram propostos para identificar pacientes IHA com maior probabilidade de mortalidade, e serão mais beneficiados com TF.<sup>6</sup> O modelo ideal de previsão de resultados deve ser preciso e fácil de usar e aceito pela equipe médica.<sup>7</sup> A precisão garante alta sensibilidade, limitando assim o número de pacientes que não estão listados para TF e que potencialmente não sobreviveriam; e também deve ter alta especificidade, limitando assim o número de pacientes que se recuperariam espontaneamente sem TF (isto é, limitando *TF desnecessário*).

Os critérios do King's College (CKC) foram os primeiros a serem propostos para avaliar o mau prognóstico na IHA. Devido à raridade da IHA, os CKC têm sido estudados em coortes menores e retrospectivas.<sup>8</sup> Há poucas, mas confiáveis metanálises resumindo os resultados desses estudos menores sobre o desempenho de CKC na IHA (Tabela 1).<sup>8-11</sup> Em geral, os CKC demonstram boa precisão prognóstica, particularmente na IHA induzida por acetaminofeno (IHAA) quando comparada à IHA não induzida por acetaminofeno (IHANA).<sup>11</sup> Na IHAA, os CKC mostraram alta sensibilidade, mas especificidade limitada;<sup>8,9</sup> na IHANA tem sensibilidade moderada e maior especificidade.<sup>10</sup> Até agora, os CKC continuaram sendo o principal critério prognóstico para selecionar pacientes com IHA para TF, não apenas por causa de sua simplicidade clínica, mas também porque pode ser calculado com critérios clínicos e exames de cabeceira.<sup>10</sup>

Novos estudos de marcadores relataram melhor desempenho de diagnóstico do que os CKC. Alguns incluíam novos marcadores, outros foram desenvolvidos para prever resultados em outras condições (por exemplo, modelo para doença hepática terminal, MELD).

Os critérios de Clichy incluem o grau de EH e os níveis do fator V. Ichai *et al.*<sup>12</sup> descobriram que os critérios de Clichy tinham menor especificidade que os CKC na IHAA, e menor sensibilidade na IHANA. Esses critérios são utilizados na França e não foram amplamente validados por estudos maiores.

O escore MELD foi usado pela primeira vez para selecionar pacientes com doença hepática crônica para TF.<sup>13</sup> Dois estudos mostraram que o MELD tinha melhor precisão prognóstica na IHANA do que na IHAA, porque a LHA induzida por acetaminofeno mostra níveis mais altos de transaminases e um aumento retardado da bilirrubina.<sup>11,13</sup> McPahil *et al.*<sup>11</sup> também mostraram que a MELD teve um desempenho ligeiramente melhor em IHANA do que nos CKC. Além disso, Schmidt *et al.*<sup>13</sup> demonstraram que uma pontuação mais alta de MELD estava ligada ao desenvolvimento de EH em pacientes com LHA grave induzida por acetaminofeno, embora não encontrando uma correlação entre MELD e sobrevivência no momento do início de EH. Assim, a MELD poderia ser usada para prever o desenvolvimento da IHA na fase pré-EH de LHA induzida por acetaminofeno. Entretanto, o MELD não pode ser usado para selecionar pacientes a serem incluídos nas listas de espera para TF, porque essa decisão deve ser tomada assim que os pacientes desenvolvem EH. Bechmann *et al.*<sup>14</sup> estudaram dois epítomos diferentes de citoceratina-18 (CK-18): a) M30, que é exposta após a clivagem de CK-18 pela caspase-3, e b) M65, que é exposta em todas as variantes de CK-18. Os autores descobriram que o M65 é um marcador prognóstico mais confiável na IHA, e propuseram uma pontuação modificada do MELD (MELD-M65), na qual a bilirrubina é substituída pelo M-65; eles descobriram que o MELD-M65 aumentou significativamente a potência prognóstica (Tabela 1).

**Tabela 1.** Sensibilidade e especificidade dos critérios de prognóstico utilizados na IHA dos estudos incluídos.

Autores, ano de publicação e referência	Anos incluídos no estudo	Critérios	Etiologia	Número de pacientes	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	ASCOR	Comentário
Craig <i>et al.</i> , 2010 <sup>8</sup>	1973–2007	CKC	IHAA	1960	58 (53–63)	95 (93–96)	0,91 (0,79–0,99)	-
Bailey <i>et al.</i> , 2003 <sup>9</sup>	1989–2000	CKC	IHAA	880	69 (63–75)	92 (81–97)	0,61 (0,55–0,67)	-
McPhail <i>et al.</i> , 2010 <sup>10</sup>	1975–2009	CKC	IHANA	1105	68 (59–77)	82 (75–88)	0,855	-
McPhail <i>et al.</i> , 2016 <sup>11</sup>	2001–2015	CKC	Todas	2153	59 (56–62)	79 (77–81)	0,76	-
			IHAA	-	58 (51–65)	89 (85–93)	-	
			IHANA	-	58 (54–63)	74 (69–78)	-	
		MELD	Todas	2101	74 (71–77)	67 (64–69)	0,78	
			IHAA	-	80 (74–86)	53 (47–59)	-	
Ichai <i>et al.</i> , 2015 <sup>12</sup>	1997–2010	Clichy	Todas	173	71	53	-	Pacientes de TF excluídos
			IHAA	-	75	56	-	
			IHANA	-	69	50	-	
Schmidt <i>et al.</i> , 2007 <sup>13</sup>	1999–2004	MELD	IHAA	124	60	69	0,58 (0,47–0,69)	No primeiro dia de EH
					81 (64–98)	82 (69–95)	-	Na internação
Bechmann <i>et al.</i> , 2010 <sup>14</sup>	2006–2009	MELD–M65	Todas	68	85 (69–100)	76 (60–91)	-	No valor máximo de M-65
		MELD	-	-	88	30	0,61	-
Rutherford <i>et al.</i> , 2012 <sup>15</sup>	1998–2011	ALFSG-PI	Todas	500	86	65	0,822	-
			IHAA	-	81	78	-	
			IHANA	-	85	60	-	
Figorilli <i>et al.</i> , 2017 <sup>16</sup>	1990–2015	ALF-Ofs	IHAA	-	83	83	0,890	Valor de corte de 5,58
		CKC			87	40	0,654	-
Agrawal <i>et al.</i> , 2021 <sup>18</sup>	2017–2019	Células NK	IHA	50	81	83	0,823	-
		Lactato			96	79	0,943	
		Células NK			49	83	0,659 (0,528–0,790)	
		CKC			70	81	0,776 (0,662–0,890)	
Feng <i>et al.</i> , 2014 <sup>22</sup>	2010–2012	ICGR15	Todas	69	91	61	0,793 (0,688–0,898)	Valor de corte de 49,8%
		Modelo ICGR15-MELD	-	-	88	72	0,855 (0,768–0,942)	Valor de corte de -0,4686

IHAA: insuficiência hepática aguda induzida por acetaminofeno; IHA: insuficiência hepática aguda; ALFSG-PI: índice de prognóstico do Grupo de Estudo de Insuficiência Hepática Aguda; ASCOR: área sob a característica operacional do receptor; EH: encefalopatia hepática; ICGR15: taxa de retenção de verde de indocianina aos 15 minutos; CKC: Critérios do King’s College; TF: transplante de fígado; MELD: modelo para estágio final de doença hepática; MELD-M65: modelo para estágio final de doença hepática-M65; IHANA: insuficiência hepática aguda não induzida por acetaminofeno; células NK: células exterminadoras naturais.

### Critérios prognósticos na IHAA

A IHAA é uma das etiologias mais comuns nos países ocidentais. Portanto modelos específicos de prognóstico foram desenvolvidos para melhorar a precisão.

Rutherford *et al.*<sup>15</sup> desenvolveram o índice de prognóstico do Grupo de Estudo de Insuficiência Hepática Aguda (ALFSG-PI), um novo modelo que inclui grau de coma de nível de entrada, bilirrubina, relação internacional normalizada, fósforo e log<sub>10</sub>M30 de nível de entrada. O ALFSG-PI mostrou maior acuidade na previsão de mortalidade e necessidade de TF na IHAA do que outros modelos, tais como MELD e até mesmo CKC. Os autores afirmam que o inconveniente de um ensaio adicional de imunoabsorção enzimática (ELISA) para medir os níveis de M30 é contrabalançado pela melhoria na precisão que o ALFSG-PI proporciona.

Mais recentemente, Figorilli *et al.*<sup>16</sup> descobriram que o escore de insuficiência de órgãos do Chronic Liver Failure Consortium (CLIF-C OFs) e a dose de norepinefrina necessária para manter a pressão arterial média > 70 mmHg estavam associados a um prognóstico ruim, desenvolvendo assim um novo escore: escore de falência de órgãos para IHA (EFO-IHA). Usando um corte de 5,58, o EFO-IHA tem maior precisão do que o CKC, prevendo sobrevida de 3 meses em pacientes de IHAA. Entretanto são necessários mais estudos.

## Melhorando os critérios prognósticos

Vários marcadores, como marcadores de soro e imagem, e biomarcadores foram propostos para melhorar o desempenho dos critérios prognósticos anteriores.

Com relação ao lactato de sangue arterial, evidências recentes mostraram que a medição do lactato de um ponto no tempo não pode prever a sobrevivência na IHAA, mas a hiperlactatemia persistente mostrou melhores resultados, enfatizando assim a importância das medições em série.<sup>17</sup> Recentemente, o Agrawal *et al.*<sup>18</sup> descobriram que os níveis de células NK eram significativamente menores em pacientes com IHA, e particularmente entre aqueles que não sobreviveram. Embora a fisiopatologia não seja totalmente compreendida, a redução das células NK circulantes em não sobreviventes foi resultado do recrutamento de células NK para o parênquima hepático, o que poderia explicar os danos hepáticos. Os autores descobriram que os níveis combinados de células de lactato e NK poderiam prever a sobrevivência com boa acuidade.

Estudos realizados no Japão avaliaram o papel potencial da tomografia computadorizada (CT) na previsão do prognóstico na IHA. Entretanto deve-se ter cautela na interpretação desses resultados, pois existem grandes diferenças nas etiologias entre os países ocidentais e o Japão. Um estudo europeu conduzido por Zabron *et al.*<sup>19</sup> concluiu que uma redução do volume hepático (< 1.000 cm<sup>3</sup>) estava relacionada apenas à sobrevivência em etiologias específicas, tais como LHID e etiologia indeterminada de IHA. Curiosamente, eles descobriram que a redução do volume hepático em pacientes com LHID sem EH estava associada a um aumento da probabilidade de desenvolver EH em um estágio posterior, sugerindo que uma tomografia computadorizada poderia prever o desenvolvimento da EH.

A cintilografia com Tc-99m GSA (uma asialoglicoproteína sintética que se liga a seu receptor exclusivamente na superfície dos hepatócitos) pode avaliar a função hepática em pacientes com IHA.<sup>20</sup> Tatsumi *et al.*<sup>20</sup> encontraram que as medidas de cintilografia com Tc-99m GSA foram significativamente associadas a mortalidade em 28 dias. Esses resultados foram posteriormente apoiados por Suzuki *et al.*<sup>21</sup> Embora seja um exame relativamente caro — e não muito viável, pois os pacientes com IHA requerem uma gestão de cuidados críticos —, é minimamente invasivo e pode ser uma ferramenta de prognóstico adjuvante.

O verde de indocianina (ICG) também pode ser usado como um teste dinâmico da função hepática, e sua liberação pode ser avaliada usando técnicas não invasivas. Feng *et al.*<sup>22</sup> desenvolveram um novo modelo para prever o resultado, incluindo MELD e liberação de ICG. Esse modelo superou o CKC (Tabela 1); entretanto o CKC teve um desempenho muito ruim, o que poderia ser explicado pelas diferentes etiologias da IHA em diferentes regiões, sugerindo que novos estudos são necessários.

Com relação aos biomarcadores, avanços recentes foram feitos no campo do ácido microrribonucleico (miRNA) e das vesículas extracelulares (particularmente microvesículas).

Estudos mostraram que parâmetros únicos de miRNA não devem ser usados como uma ferramenta de prognóstico, porque o miRNA individual pode regular vários genes, e um único gene pode ser regulado por múltiplos miRNA. Assim, as assinaturas miRNA podem ser usadas para melhorar os modelos prognósticos ou para desenvolver novos modelos.<sup>23</sup> Salehi *et al.*<sup>24</sup> encontraram mudanças no perfil sérico do miRNA em pacientes com IHAA que tiveram mau prognóstico. As mudanças dominantes de expressão miRNA associadas à sobrevivência foram miRNA-30a, -29b, -140, -26a, -17 e -217. Eles também encontraram uma sobreposição da expressão miRNA-23a, -150, e -503 com um estudo anterior.<sup>25</sup> Esse perfil de miRNA é conhecido por impulsionar a proliferação, a imunidade inata e a angiogênese.<sup>24</sup> Posteriormente, Tavabie *et al.*<sup>23</sup> desenvolveram um modelo de previsão de resultados de mortalidade de 21 dias baseado em miRNA. O modelo de ponto de tempo inicial incluía miRNA-150, -27a, -149, -191, e -20a. O modelo de ponto de tempo final incluiu miRNA-122, -30a, -149, -191, e -16-2. Além dos painéis de miRNA, os autores incorporaram variáveis clínicas (score MELD e uso de vasopressor) no modelo final. Esse estudo concluiu que o modelo de ponto de tempo inicial baseado em miRNA superou a pontuação de MELD, ALFSG-PI com ou sem um valor limiar e CKC. Entretanto o modelo de ponto de tempo final baseado em miRNA só superou os CKC e o ALFSG-PI com um valor limiar, e não superou a pontuação MELD e ALFSG-PI sem um limiar.

Microvesículas são vesículas extracelulares com tamanhos que variam de 100–200 nm a 1 µm. Até agora, a maioria dos estudos comparou pacientes com LHA a controles saudáveis, limitando assim sua relevância clínica<sup>26</sup> exceto um estudo realizado por Stravitz *et al.*<sup>27</sup> Nesse estudo, os autores observaram níveis mais altos de microvesículas (particularmente micropartículas pró-coagulantes expressando fator tecidual) em pacientes com síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS), e EH de alto grau. Eles também descobriram que micropartículas com um tamanho variando de 0,28 a 0,64 µm foram associadas ao resultado de 21 dias de LHA/IHA.

Os resultados sobre a previsão de resultados obtidos com miRNA e microvesículas pró-coagulantes são promissores, mas são necessários mais estudos para validar esses resultados. Entretanto essas medidas exigem equipamentos avançados não utilizados rotineiramente, o que dificulta o seu uso como testes de cabeceira para avaliar o prognóstico em pacientes com IHA.

## Futilidade de TF na IHA

Os médicos ainda não encontraram um modelo de prognóstico ideal para selecionar pacientes com IHA para TF. Alguns modelos mostram baixa sensibilidade, enquanto outros têm baixa especificidade. Entretanto os médicos tendem a preferir modelos com maior sensibilidade, que favorecem o paciente, mas isso aumenta a ocorrência de *TF desnecessário*. De fato, há circunstâncias em

que a execução do TF não altera o resultado do paciente, como quando os pacientes sofrem de uma doença tão grave que não sobreviverão mesmo após o TF. Até agora, não existe uma definição precisa de futilidade em TF.<sup>6</sup> Fatores transversais podem influenciar a sobrevivência do paciente: (1) tempo de espera para disponibilidade do enxerto; (2) condição clínica do paciente no momento do TF; (3) qualidade do enxerto; (4) cuidados intra- e pós-operatórios.<sup>28</sup>

Barshes *et al.*<sup>29</sup> criou um sistema de pontuação para prever a sobrevivência após o TF, usando fatores de risco determinados no momento da listagem para TF. O modelo final incluía quatro fatores de risco: (1) histórico de suporte de vida; (2) idade > 50 anos; (3) IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; (4) creatinina > 2 mg/dL. Os pacientes com todos os quatro fatores de risco tiveram uma sobrevida de 5 anos de 43,5%, e os pacientes sem um fator de risco tiveram uma sobrevida de 5 anos de 82%.

Bernal *et al.*<sup>28</sup> analisaram dados de 1.379 pacientes com IHA de grau 3 ou 4 de EH, e encontraram quatro fatores associados à mortalidade pós-TF: (1) idade > 45 anos; (2) ano de listagem; (3) uso de vasopressores; (4) enxerto de alto risco (definido como quaisquer dois dos seguintes: Incompatibilidade ABO, esteatose, idade do doador > 60 anos, enxerto não pertencente). A associação entre sobrevivência e idade receptora estava ligada a uma redução da reserva fisiológica relacionada à idade. Um quarto dos pacientes morreu enquanto esperava por um enxerto disponível, confirmando que não só existe uma estreita *janela de oportunidade* para TF em pacientes com IHA em estado crítico, mas também que a morte era mais comum em pacientes com IHAA, uso de vasopressores e outros grupos sanguíneos além do A. Esses dados reforçam a importância da etiologia no resultado clínico. Paradoxalmente, os pacientes da IHAA não listados para TF tiveram melhor sobrevida do que outras causas de IHA.<sup>28</sup>

Germani *et al.*<sup>3</sup> analisaram dados de 4.903 pacientes adultos com IHA que receberam TF entre 1988 e 2009. Os autores encontraram uma melhora na taxa de sobrevivência após o TF ao longo do tempo, apesar do aumento da idade dos doadores, refletindo uma tendência mundial. Uma idade de doação de enxertos > 60 anos é um fator adverso bem estabelecido para o TF. Entretanto isso foi contrabalançado por vários fatores, tais como melhor gerenciamento anestésico e de cuidados intensivos e novos agentes imunossuppressores. Os autores também sugeriram que o TF deve ser evitado em pacientes do sexo masculino com mais de 50 anos de idade que receberam enxertos de doadores com mais de 60 anos de idade, a inadequação da ABO e um enxerto de tamanho reduzido.

Figorilli *et al.*<sup>16</sup> constataram que o EFO-IHA (valor de corte de 8,5) também poderiam prever a mortalidade após TF em IHAA. Essa nova pontuação teve um bom desempenho na previsão da futilidade do TF, com alta sensibilidade (100%) e especificidade aceitável (79,2%). O EFO-IHA subdividiu os pacientes com IHAA em diferentes categorias: pacientes com probabilidade de sobrevivência sem TF (EFO-IHA > 4,5); pacientes com alto risco de morte sem TF (EFO-IHA = 4,5-8,5); pacientes com alto risco de TF fútil (EFO-IHA > 8,5).

A sobrevivência após o TF na IHA aumentou nos últimos anos, embora não seja comparável com a sobrevivência no TF eletivo. De acordo com os estudos acima, o aumento da idade e o enxerto de alto risco, incluindo a incompatibilidade de ABO, são os principais fatores de risco associados ao mau resultado após o TF. A menor qualidade dos enxertos pode ser explicada devido às políticas de alocação de órgãos, que priorizam pacientes com IHA.<sup>6</sup> Embora os estudos de Barshes *et al.*<sup>29</sup> e Bernal *et al.*<sup>28</sup> proporcionem uma visão sobre os fatores de risco associados à mortalidade em pacientes na lista de espera ou após o TF, eles não forneceram uma orientação prática sobre a tomada de decisão em relação ao paciente. Os resultados de Germani *et al.*<sup>3</sup> são encorajadores, mas precisam ser confirmados por uma investigação mais profunda.

## Sistemas de suporte hepático extracorpóreo

### Sistemas artificiais de suporte hepático

Na IHA, a capacidade total de transporte de albumina é diminuída como resultado da diminuição da produção de albumina pelos hepatócitos e do aumento da carga de toxinas hidrofóbicas. Esse princípio é conhecido como a hipótese de toxina e albumina.<sup>5</sup> Além de seu efeito de pressão oncótica, a albumina pode ser usada como uma molécula de ligação e de remoção de toxinas do sangue,<sup>30</sup> sob a suposição de que a remoção dessas toxinas do plasma melhorará o estado clínico e os resultados da IHA.<sup>31</sup> Esse princípio foi incorporado no SSHE artificial baseado em albumina, que são baseados em princípios de adsorção e filtração, e classificados em dois grupos: técnicas baseadas em diálise (ou seja, MARS, SPAD e HDF) e técnicas de adsorção de plasma (ou seja, TPT-AV, FPSA e hemadsorção).<sup>30</sup>

A técnica do sistema de recirculação adsorvente molecular (MARS) imita uma membrana hepatócita, transferindo toxinas ligantes à albumina e solúveis em água do sangue do paciente para uma solução dialisada através de uma membrana permeável de fibra oca. A albumina serve como solução de diálise, que é regenerada através de duas colunas adsorventes e um segundo dialisador, atuando como um módulo de hemodiálise.<sup>32</sup> A membrana de fibra oca tem um tamanho de poro pequeno que impede que moléculas com peso molecular > 50 KDa (isto é, hormônios essenciais e fatores de crescimento) cruzem a membrana e sejam removidas do sangue do paciente.<sup>5</sup> Kantola *et al.*<sup>33</sup> realizaram um estudo monocêntrico controlado com 159 pacientes com IHA. Devido à grande diferença na etiologia entre MARS e grupos de controle, a sobrevivência geral não pôde ser determinada diretamente. Na análise dos subgrupos, os autores descobriram que MARS melhorou a sobrevivência em pacientes com etiologia desconhecida: aqueles que receberam TF (91% vs. 69%) e pacientes que não receberam TF (20% vs. 8%). Saliba *et al.*<sup>34</sup> realizaram um ensaio randomizado,

controlado e multicêntrico com 102 pacientes com IHA, que constatou que MARS não foi eficaz para melhorar a sobrevida geral de 6 meses em IHA em comparação com o tratamento médico padrão (TMP). Os autores também descobriram que a sobrevivência pós-TF foi maior do que o esperado, o que poderia ser explicado por um melhor gerenciamento médico e cirúrgico, e por um tempo de espera menor para TF (16 h). Entretanto, na análise do subgrupo, os autores descobriram que o MARS melhorou a sobrevida livre de TF tanto em pacientes com IHAA quanto naqueles que receberam três ou mais sessões de tratamento com MARS. Gerth *et al.*<sup>35</sup> não encontraram provas claras de que o MARS melhorou a sobrevivência na LHA. No entanto eles descobriram que uma resposta rápida ao MARS era preditiva de uma resposta sustentada após sua suspensão. Recentemente, Camus *et al.*<sup>36</sup> verificaram que MARS melhorou a sobrevivência na IHAA e naqueles pacientes que receberam mais de três sessões de tratamento com MARS, reforçando os resultados anteriormente encontrados por Saliba *et al.*<sup>34</sup> Embora estudos randomizados e controlados maiores com MARS não tenham demonstrado clara melhora na sobrevivência em pacientes com IHA, Schmidt *et al.*<sup>37</sup> constataram que MARS tem benefícios em hemodinâmica, e em parâmetros clínicos e laboratoriais, reforçando assim a hipótese da toxina. O tratamento com MARS foi geralmente bem tolerado, embora um caso de hipotensão induzida por diálise tenha sido relatado.

Ao contrário do MARS, a diálise de albumina de passagem única (SPAD) utiliza uma única máquina de terapia de substituição renal contínua convencional, sem a necessidade de colunas/filtros adicionais. O sangue do paciente é dialisado com uma solução dialisada de albumina através de uma membrana permeável de alto fluxo.<sup>5</sup> Karvellas *et al.*<sup>38</sup> descobriram que o SPAD é seguro, mas não melhorou os parâmetros clínicos e laboratoriais. Posteriormente, Sponholz *et al.*<sup>39</sup> constataram que tanto o SPAD quanto o MARS diminuíram significativamente os níveis de bilirrubina sem diferenças entre os dois métodos. Entretanto a redução dos ácidos biliares totais e o aumento da capacidade de ligação da albumina só foram demonstrados durante o tratamento com MARS. O MARS também teve maior redução nas substâncias solúveis em água, enquanto o SPAD teve maiores taxas de complicações de distúrbios metabólicos. Schmuck *et al.*<sup>40</sup> constataram que taxas de fluxo de dialisado inferiores a 700 mL/h são menos eficazes na remoção de toxinas ligantes à albumina, e a desintoxicação de ácidos biliares atingiu o máximo em um fluxo de dialisado de 1.000 mL/h. No entanto o aumento do fluxo de diálise não só tem limitações técnicas, mas também aumenta os custos de tratamento.

A hemodiafiltração (HDF) combina técnicas de difusão (por exemplo, hemodiálise) e convecção (por exemplo, hemofiltração).<sup>41</sup> Fujiwara *et al.*<sup>42</sup> constataram que tanto o filtrado de alto volume como as técnicas de diálise contínua de HDF de alto fluxo tinham taxas mais altas de restauração da consciência em pacientes com IHA. Entretanto este estudo não encontrou diferenças significativas na sobrevivência, e não incluiu um grupo de controle para entender o impacto dessas terapêuticas na sobrevivência geral. Takikawa *et al.*<sup>43</sup> mostraram que a HDF contínua melhorou a restauração da consciência. No entanto não conseguiram melhorar o prognóstico em pacientes que não tinham recebido TF. Os autores encontraram uma redução significativa nos níveis de amônia e glutamina, mas também um forte efeito de substituição renal. Entretanto o efeito da HDF na dinâmica das citocinas permanece controverso.

Na troca de plasma terapêutico de alto volume (TPT-AV), o plasma do paciente é separado do sangue total usando técnicas de plasmáfereze, e depois trocado por plasma fresco congelado a uma proporção de 15% do peso corporal ideal. Essa terapêutica está bem estabelecida em outros distúrbios imunologicamente mediados, e séries de casos anteriores demonstraram ser um procedimento seguro e que melhorou os parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes com IHA.<sup>44</sup> Larsen *et al.*<sup>44</sup> realizaram um ensaio clínico com 182 pacientes com IHA e descobriram que a sobrevida de 3 meses só melhorou em pacientes que tinham recebido TPT-AV, mas que não tinham recebido TF quando comparados com TMP. Similarmente a Saliba *et al.*<sup>34</sup>, esse achado pode ser explicado pelo baixo tempo médio de espera para um enxerto disponível para TF (4,6 dias em pacientes TPT-AV vs. 3,7 dias em pacientes com TMP). Os autores também descobriram que a TPT-AV modula tanto as respostas pró- como anti-inflamatórias, permitindo assim um tempo maior para a regeneração hepática, corroborando o aumento na sobrevivência com o tratamento TPT-AV. Eles encontraram uma redução significativa nos padrões moleculares associados aos danos circulantes (DAMPs), mediadores imunológicos (por exemplo, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10) e marcadores de expressão de células imunológicas (por exemplo, CD163, CD64, CCR7 em monócitos; L-selectina em neutrófilos), que foi acompanhada por uma diminuição nos escores de SRIS e avaliação sequencial de falência de órgãos (escore SOFA). Por essa razão, eles colocaram a hipótese de que a TPT-AV modula a capacidade migratória das células imunes inatas em circulação, diminuindo o insulto hepático e o FMO.<sup>44</sup> Recentemente, Maiwall *et al.*<sup>45</sup> constataram que a TPT padrão está associado à melhoria da sobrevivência sem TF de 21 dias na IHANA. Os autores consideraram que a TPT em volumes maiores poderia piorar o edema cerebral e o volume de sangue. De fato, eles observaram que a TPT padrão melhorou o edema cerebral, e os critérios SISR e SOFA, e diminuiu significativamente os níveis de amônia, que são conhecidos por estarem associados ao edema cerebral. Eles também observaram uma redução significativa nos parâmetros de laboratório, DAMPs, endotoxinas e citocinas pró-inflamatórias. Entretanto também reduziu fatores essenciais de crescimento para a regeneração do fígado. Portanto é importante equilibrar o benefício da remoção de mediadores de toxinas e o risco de remover fatores benéficos para a regeneração hepática.

A separação e adsorção de plasma fracionado (FPSA, Prometheus) separa o plasma paciente através de um filtro permeável a albumina com um corte de peso molecular de 250 KDa. Esse plasma fracionado contendo albumina paciente flui através de duas

colunas adsorventes, antes de retornar à circulação. O sangue também é tratado por hemodiálise de alto fluxo.<sup>30</sup> Até agora, não há nenhum estudo controlado aleatório usando FPSA em IHA. Várias séries de casos têm demonstrado repetidamente que a FPSA tem um papel benéfico na melhoria dos parâmetros clínicos e laboratoriais e na estabilidade hemodinâmica.<sup>46-48</sup> Grodzicki *et al.*<sup>49</sup> estimaram que as taxas de mortalidade com TMP+FPSA+TF, TMP+FPSA e TMP sozinha foram de 33%, 68% e > 90%, respectivamente.

Hemadsorção (CytoSorb) utiliza uma coluna de adsorção para adsorver moléculas com um peso molecular < 55 KDa, que foi utilizada principalmente para tratar a sepse.<sup>50</sup> Dhokia *et al.*<sup>50</sup> relataram dois casos de IHA tratados com sucesso usando CytoSorb, reduzindo assim significativamente os níveis de bilirrubina e ácidos biliares. Recentemente, Tomescu *et al.*<sup>51</sup> mostraram uma redução significativa em vários parâmetros de laboratório e na pontuação SOFA após terapia com CytoSorb. O principal efeito colateral relatado foi a trombocitopenia, embora não tenha sido associada com taxas mais elevadas de distúrbios hemorrágicos. A melhoria dos parâmetros de laboratório utilizando essa técnica é promissora, embora mais estudos sejam necessários.

## Sistemas de suporte hepático bioartificiais

Os SSHE bioartificiais (ou baseados em células) incorporam tecnologia SSHE artificial com hepatócitos vivos em cartuchos de diálise que funcionam como biorreator, e podem incorporar hepatócitos humanos (DAHE) ou suínos (HepatAssist).<sup>5</sup>

O dispositivo de assistência hepática extracorpórea (DAHE) é um SSHE bioartificial que incorpora células de hepatoblastoma humano em um cartucho de diálise.<sup>52</sup> Ellis *et al.*<sup>52</sup> realizaram um estudo piloto controlado com 24 pacientes com IHA, que não conseguiu provar um aumento na sobrevida de pacientes tratados com DAHE. No entanto esse estudo mostrou que essa técnica poderia funcionar durante longos períodos de tempo e mostrou melhorias em alguns achados clínicos. O DAHE também influenciou a recuperação espontânea em aproximadamente 13% dos pacientes que foram listados, mas que não receberam TF.

HepatAssist é um SSHE bioartificial à base de hepatócitos porcos.<sup>53</sup> Demetriou *et al.*<sup>53</sup> não encontraram diferenças significativas na sobrevida de 30 dias entre dois grupos de pacientes com IHA; no entanto houve uma tendência para a sobrevida em pacientes tratados com HepatAssist. Os autores confirmaram que o subgrupo de pacientes que receberam TF teve sobrevida global significativamente maior, independentemente de receberem tratamento com HepatAssist. Essas descobertas também foram influenciadas pelo curto tempo de espera para um enxerto disponível para TF.

## CONCLUSÃO

A falta de uniformização dos critérios de seleção para TF em pacientes com IHA permanece até hoje. Os CKC continuam sendo os critérios mais utilizados para selecionar pacientes com IHA para TF na Europa, embora estudos anteriores tenham mostrado sua sensibilidade limitada. Nos últimos anos, vários soros e marcadores de imagem têm sido propostos para aumentar a precisão dos CKC. Entretanto esses estudos envolveram um número reduzido de pacientes, limitando a confiabilidade das conclusões que podem ser tiradas, ou amostras que eram heterogêneas. Isso se explica em grande parte pelo fato de que a IHA é uma síndrome rara e heterogênea, variando sua apresentação significativamente de acordo com sua etiologia. Recentemente, vários biomarcadores foram propostos como potenciais marcadores prognósticos, como resultado de um estudo mais detalhado da fisiopatologia, como os marcadores de morte celular. No entanto a seleção precisa dos pacientes com IHA que não sobreviverão sem TF continua sendo fundamental. É, portanto, importante incentivar novos estudos abrangentes (randomizados e controlados) avaliando os resultados clínicos da doença e, além disso, continuar investigando os mecanismos da doença também, para encontrar melhores ferramentas prognósticas. Novos estudos precisam ser realizados para avaliar o impacto da melhoria da terapia médica padrão e dos cuidados peri- e pós-cirúrgicos na mortalidade nos últimos anos, e como isso poderia afetar os modelos prognósticos da IHA.

Apesar das grandes diferenças entre os critérios prognósticos, descobrimos que a etiologia do grau de IHA e EH foram os dois fatores mais importantes que influenciam a sobrevivência espontânea e, portanto, devem ser considerados ao recomendar a TF. Há um pequeno número de estudos sobre a identificação de pacientes para os quais a TF é desnecessária. O TF é um procedimento altamente complexo, caro e está limitado aos enxertos disponíveis, razão pela qual o gerenciamento eficaz dos órgãos disponíveis é vital. A maioria dos dispositivos de SSHE melhorou vários parâmetros clínicos e laboratoriais associados aos mecanismos da doença, mas não há evidências claras de que a sobrevivência geral em pacientes com IHA tenha melhorado.

Os SSHE artificiais mostraram resultados mais promissores do que os sistemas bioartificiais. Particularmente, os estudos analisados nesta revisão sugerem que tanto MARS como TPT-AV podem ser usados como uma modalidade de *ponte* terapêutica para TF em pacientes com IHA. Nós propomos que novos estudos sejam realizados para avaliar essas técnicas como modalidades terapêuticas como *pontes*. Além disso, ao longo desta pesquisa, descobrimos que foram publicados mais estudos e artigos sobre o uso desses dispositivos em IHA grave ou fulminante do que em IHA. Portanto reiteramos a necessidade de mais estudos randomizados e controlados usando coortes maiores e bem caracterizadas na IHA.



## CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

**Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo:** Dias DM, Diogo D, Madaleno J, Tralhão JG; **Concepção e projeto:** Dias DM, Diogo D, Madaleno J, Tralhão JG; **Análise e interpretação de dados:** Dias DM, Diogo D, Madaleno J, Tralhão JG; **Escrita do manuscrito:** Dias DM; **Revisão crítica:** Dias DM, Diogo D, Madaleno J and Tralhão JG; **Aprovação final:** Diogo D, Madaleno J, Tralhão JG.

## DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados/analísados no presente artigo.

## FINANCIAMENTO

Não se aplica.

## AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

## REFERÊNCIAS

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66(5):1047-81. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003>
2. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet.* 2019;394(10201):869-81. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31894-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31894-x)
3. Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol.* 2012;57(2):288-96. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.03.017>
4. Struecker B, Raschzok N, Sauer IM. Liver support strategies: cutting-edge technologies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(3):166-76. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.204>
5. MacDonald AJ, Karvellas CJ. Emerging role of extracorporeal support in acute and acute-on-chronic liver failure: Recent developments. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(5):625-34. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675334>
6. O'Grady J. Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure. *J Hepatol.* 2014;60(3):663-70. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.024>
7. Craig DG, Reid TW, Martin KG, Davidson JS, Hayes PC, Simpson KJ. The systemic inflammatory response syndrome and sequential organ failure assessment scores are effective triage markers following paracetamol (acetaminophen) overdose. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(2):219-28. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04687.x>
8. Craig DG, Ford AC, Hayes PC, Simpson KJ. Systematic review: prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(10):1064-76. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04279.x>
9. Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: A systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med.* 2003;31(1):299-305. <https://doi.org/10.1097/00003246-200301000-00048>
10. McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of King's College Hospital criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol.* 2010;53(3):492-9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.03.023>
11. McPhail MJ, Farne H, Senvar N, Wendon JA, Bernal W. Ability of King's College criteria and model for end-stage liver disease scores to predict mortality of patients with acute liver failure: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(4):516-25.e5; quiz e43-5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.007>
12. Ichai P, Legeai C, Francoz C, Boudjema K, Boillot O, Ducerf C, et al. Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: Reevaluation of the Clichy-Villejuif criteria. *Liver Transpl.* 2015;21(4):512-23. <https://doi.org/10.1002/lt.24092>

13. Schmidt LE, Larsen FS. MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology*. 2007;45(3):789-96. <https://doi.org/10.1002/hep.21503>
14. Bechmann LP, Jochum C, Kocabayoglu P, Sowa JP, Kassalik M, Gieseler RK, et al. Cytokeratin 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury. *J Hepatol*. 2010;53(4):639-47. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.04.029>
15. Rutherford A, King LY, Hynan LS, Vedvyas C, Lin W, Lee WM, et al. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1237-43. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.07.113>
16. Figorilli F, Putignano A, Roux O, Houssel-Deby P, Francoz C, Paugam-Burtz C, et al. Development of an organ failure score in acute liver failure for transplant selection and identification of patients at high risk of futility. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188151. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188151>
17. Bernal W. Lactate is important in determining prognosis in acute liver failure. *J Hepatol*. 2010;53(1):209-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188151>
18. Agrawal T, Maiwall R, Rajan V, Bajpai M, Jagdish RK, Sarin SK, et al. Higher circulating natural killer cells and lower lactate levels at admission predict spontaneous survival in non-acetaminophen induced acute liver failure. *Clin Immunol*. 2021;231:108829. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108829>
19. Zabron A, Quaglia A, Fatourou E, Peddu P, Lewis D, Heneghan M, et al. Clinical and prognostic associations of liver volume determined by computed tomography in acute liver failure. *Liver Int*. 2018;38(9):1592-601. <https://doi.org/10.1111/liv.13725>
20. Tatsumi H, Masuda Y, Imaizumi H, Yoshida S, Goto K, Yama N, et al. Asialoglycoprotein receptor scintigraphy with 99mTc-galactosyl human serum albumin (99mTc-GSA) as an early predictor of survival in acute liver failure. *Anaesth Intensive Care*. 2013;41(4):523-8. <https://doi.org/10.1177/0310057x1304100414>
21. Suzuki Y, Kakisaka K, Sato T, Mikami R, Abe H, Sasaki T, et al. Tc-99m GSA scintigraphy within the first 3 days after admission as an early predictor of outcome in severe acute liver injury. *Sci Rep*. 2021;11(1):12518. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92058-6>
22. Feng HL, Li Q, Wang L, Yuan GY, Cao WK. Indocyanine green clearance test combined with MELD score in predicting the short-term prognosis of patients with acute liver failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014;13(3):271-5. [https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(14\)60040-0](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(14)60040-0)
23. Tavabie OD, Karvellas CJ, Salehi S, Speiser JL, Rose CF, Menon K, et al. A novel microRNA-based prognostic model outperforms standard prognostic models in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. *J Hepatol*. 2021;75(2):424-34. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.03.013>
24. Salehi S, Tavabie OD, Verma S, McPhail MJW, Farzaneh F, Bernal W, et al. Serum MicroRNA signatures in recovery from acute and chronic liver injury and selection for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2020;26(6):811-22. <https://doi.org/10.1002/lt.25781>
25. Salehi S, Breteron HC, Arno MJ, Darling D, Quaglia A, O'Grady J, et al. Human liver regeneration is characterized by the coordinated expression of distinct microRNA governing cell cycle fate. *Am J Transplant*. 2013;13(5):1282-95. <https://doi.org/10.1111/ajt.12183>
26. Thietart S, Rautou PE. Extracellular vesicles as biomarkers in liver diseases: A clinician's point of view. *J Hepatol*. 2020;73(6):1507-25. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.014>
27. Stravitz RT, Bowling R, Bradford RL, Key NS, Glover S, Thacker LR, et al. Role of procoagulant microparticles in mediating complications and outcome of acute liver injury/acute liver failure. *Hepatology*. 2013;58(1):304-13. <https://doi.org/10.1002/hep.26307>
28. Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, Sizer E, Heneghan MA, Bowles M, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol*. 2009;50(2):306-13. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.09.012>
29. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Risk stratification of adult patients undergoing orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation*. 2006;81(2):195-201. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000188149.90975.63>
30. Karvellas CJ, Subramanian RM. Current evidence for extracorporeal liver support systems in acute liver failure and acute-on-chronic liver failure. *Crit Care Clin*. 2016;32(3):439-51. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.03.003>
31. Larsen FS. Artificial liver support in acute and acute-on-chronic liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(2):187-91. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000584>
32. Stange J, Mitzner SR, Risler T, Erley CM, Lauchart W, Goehl H, et al. Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs*. 1999;23(4):319-30. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1594.1999.06122.x>
33. Kantola T, Koivusalo AM, Höckerstedt K, Isoniemi H. The effect of molecular adsorbent recirculating system treatment on survival, native liver recovery, and need for liver transplantation in acute liver failure patients. *Transpl Int*. 2008;21(9):857-66. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00698.x>

34. Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, Delafosse B, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(8):522-31. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00005>
35. Gerth HU, Pohlen M, Thölking G, Pavenstädt H, Brand M, Wilms C, et al. Molecular adsorbent recirculating system (MARS) in acute liver injury and graft dysfunction: Results from a case-control study. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175529. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175529>
36. Camus C, Locher C, Saliba F, Goubaux B, Bonadona A, Lavayssiere L, et al. Outcome of patients treated with molecular adsorbent recirculating system albumin dialysis: A national multicenter study. *JGH Open.* 2020;4(4):757-63. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12359>
37. Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FS. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl.* 2003;9(3):290-7. <https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50051>
38. Karvellas CJ, Bagshaw SM, McDermid RC, Stollery DE, Bain VG, Gibney RT. A case-control study of single-pass albumin dialysis for acetaminophen-induced acute liver failure. *Blood Purif.* 2009;28(3):151-8. <https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50051>
39. Sponholz C, Matthes K, Rupp D, Backaus W, Klammt S, Karailieva D, et al. Molecular adsorbent recirculating system and single-pass albumin dialysis in liver failure--A prospective, randomised crossover study. *Crit Care.* 2016;20:2. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1159-3>
40. Schmuck RB, Nawrot GH, Fikatas P, Reutzel-Selke A, Pratschke J, Sauer IM. Single pass albumin dialysis-a dose-finding study to define optimal albumin concentration and dialysate flow. *Artif Organs.* 2017;41(2):153-61. <https://doi.org/10.1111/aor.12736>
41. Tattersall JE, Ward RA. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(3):542-50. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs530>
42. Fujiwara K, Abe R, Yasui S, Yokosuka O, Kato N, Oda S. High recovery rate of consciousness by high-volume filtrate hemodiafiltration for fulminant hepatitis. *Hepatol Res.* 2019;49(2):224-31. <https://doi.org/10.1111/hepr.13255>
43. Takikawa Y, Kakisaka K, Suzuki Y, Ido A, Shimamura T, Nishida O, et al. Multicenter study on the consciousness-regaining effect of a newly developed artificial liver support system in acute liver failure: An on-line continuous hemodiafiltration system. *Hepatol Res.* 2021;51(2):216-26. <https://doi.org/10.1111/hepr.13557>
44. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2016;64(1):69-78. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.018>
45. Maiwall R, Bajpai M, Singh A, Agarwal T, Kumar G, Bharadwaj A, et al. Standard-volume plasma exchange improves outcomes in patients with acute liver failure: A randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(4):e831-54. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.036>
46. Komardina E, Yaroustovsky M, Abramyan M, Plyushch M. Prometheus therapy for the treatment of acute liver failure in patients after cardiac surgery. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2017;14(4):230-5. <https://doi.org/10.5114/kitp.2017.72226>
47. Sentürk E, Esen F, Ozcan PE, Rifai K, Pinarbaşı B, Cakar N, et al. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: Experience in 85 applications. *J Clin Apher.* 2010;25(4):195-201. <https://doi.org/10.1002/jca.20238>
48. Skwarek A, Grodzicki M, Nyckowski P, Kotulski M, Zieniewicz K, Michalowicz B, et al. The use Prometheus FPSA system in the treatment of acute liver failure: preliminary results. *Transplant Proc.* 2006;38(1):209-11. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.12.011>
49. Grodzicki M, Kotulski M, Leonowicz D, Zieniewicz K, Krawczyk M. Results of treatment of acute liver failure patients with use of the prometheus FPSA system. *Transplant Proc.* 2009;41(8):3079-81. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.08.024>
50. Dhokia VD, Madhavan D, Austin A, Morris CG. Novel use of Cytosorb™ haemadsorption to provide biochemical control in liver impairment. *J Intensive Care Soc.* 2020;19:174-81. <https://doi.org/10.1177/1751143718772789>
51. Tomescu D, Popescu M, David C, Sima R, Dima S. Haemoadsorption by CytoSorb® in patients with acute liver failure: A case series. *Int J Artif Organs.* 2021;44(8):560-4. <https://doi.org/10.1177/0391398820981383>
52. Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA, Dunne J, Langley PG, Kelly JH, et al. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology.* 1996;24(6):1446-51. <https://doi.org/10.1002/hep.510240625>
53. Demetriou AA, Brown RS, Jr., Busuttill RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg.* 2004;239(5):660-7; discussion 667-70. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000124298.74199.e5>