

Resumo

A Falência Hepática Fulminante é uma condição pouco frequente. No entanto, mantém níveis de mortalidade e morbidade elevados. O tratamento desta entidade inclui: tratamento dirigido à etiologia, medidas de suporte e transplante hepático. Enquanto em alguns doentes o fígado regenera, retomando a sua função, outros necessitam de transplante hepático. A reduzida disponibilidade de fígados para transplante torna o tratamento de suporte fundamental, a fim de manter os doentes em condições de receberem um novo órgão ou permitir a regeneração hepática espontânea. Com este propósito, tecnologias de suporte hepático extra-corporal têm sido desenvolvidas e clinicamente testadas. Estes novos sistemas podem ser divididos em duas categorias. Os sistemas de suporte artificial, puramente mecânicos, actuam através da destoxificação do sangue do doente. Os sistemas de suporte bioartificial contêm material celular, capaz de manter funções hepáticas de destoxificação e de síntese. Ambos os sistemas, além de seguros, têm-se mostrado capazes de promover melhoria de parâmetros clínicos e bioquímicos. No entanto, não foi ainda verificado um impacto significativo em termos de sobrevivência. É fundamental uma melhor compreensão da fisiopatologia desta síndrome e o estabelecimento de ensaios randomizados e controlados para definir o verdadeiro papel dos sistemas artificiais e bioartificiais no tratamento da Falência Hepática Fulminante.

Palavras-chave:

Falência hepática fulminante, transplante hepático, suporte hepático artificial, suporte hepático bioartificial.

Abstract

Fulminant Hepatic Failure is an uncommon condition. However, it maintains high mortality and morbidity levels. The treatment of this entity includes: etiology directed treatment, support measures and liver transplant. While in some patients the liver regenerates itself, resuming its function, there are others that will need liver transplant. The impaired availability of liver donors causes the support treatment to be fundamental, with the goal of keeping the patients in conditions to receive a new organ or allowing spontaneous hepatic regeneration. Several technologies of extra-corporal hepatic support have been developed and clinically tested for that purpose. These new systems can be divided into two categories. The artificial support systems, purely mechanic, act through detoxification of the patient's blood. The bioartificial support systems contain cellular material, capable of maintaining the hepatic functions of detoxification and synthesis. Both systems are proven safe and have shown themselves capable of improving clinic and biochemical parameters. However, a significant impact in survival has not yet been verified. A better understanding of this syndrome's pathophysiology is essential and randomized controlled trials must be established, in order to define the true role of the artificial and bioartificial systems in the treatment of Fulminant Hepatic Failure.

Keywords:

Fulminant Hepatic Failure, liver transplant, artificial liver support, bioartificial liver support.

ÍNDICE

I- Introdução	6
1. Definição e Classificação	6
2. Epidemiologia	6
3. Etiologia	7
4. Clínica e Abordagem Diagnóstica	8
II- Tratamento	9
1. Tratamento Etiológico	9
2. Tratamento de Suporte	11
2.1. Infecção	11
2.2. Coagulopatia	12
2.3. Hipoglicémia	13
2.4. Instabilidade Hemodinâmica e Insuficiência Renal	14
2.5. Encefalopatia Hepática e Edema Cerebral	15
3. Sistemas de Suporte Hepático Extra-corporais	18
3.1. Sistemas Artificiais	19
3.1.1. Plasmaferese/ Substituição plasmática	19
3.1.2. MARS	21

3.1.3. Prometheus	22
3.1.4. Prometheus vs MARS	23
3.2. Sistemas Artificiais	24
3.2.1. Aspectos técnicos	25
3.2.2. HepatAssist	27
3.2.3. ELAD	28
3.2.4. HLSS e MELS	30
3.2.5. BLSS	31
3.2.6. AMC-BAL	32
4. Transplante Hepático	33
III- Conclusão	36
IV- Referências Bibliográficas	39

I - INTRODUÇÃO

1. Definição e Classificação

A Falência Hepática Fulminante (FHF) é uma síndrome multissistêmica pouco frequente marcada principalmente por necrose massiva dos hepatócitos, levando a uma súbita perda da função metabólica e sintética do fígado. Segundo Trey e Davidson (1970), a FHF é definida pelo desenvolvimento de encefalopatia hepática nas primeiras 8 semanas após o aparecimento dos primeiros sintomas de insuficiência hepática, num indivíduo sem história prévia de doença hepática [1]. O'Grady e col. (1993) classificaram-na, consoante o momento de aparecimento de encefalopatia, da seguinte forma: FHF hiperaguda (encefalopatia dentro de 1 semana); FHF aguda (encefalopatia dentro de 1 a 4 semanas); FHF subaguda (encefalopatia dentro de 5 a 26 semanas) [2].

2. Epidemiologia

A FHF é uma síndrome pouco frequente, com cerca de 2500 casos por ano nos Estados Unidos [3]. No entanto, a mortalidade e morbidade são elevadas, uma vez que há rápida progressão da doença para edema cerebral e falência multiórgão. A mortalidade global a curto prazo (até 3 semanas) é de 40%, segundo um estudo prospectivo multicêntrico conduzido por Ostapowicz e col. [4].

3. Etiologia

A FHF tem uma série de diferentes etiologias possíveis. A frequência de cada etiologia varia consoante as regiões geográficas. A FHF causada por toxicidade farmacológica, nomeadamente a sobredosagem por paracetamol, é a principal causa em países industrializados como os EUA e o Reino Unido, sendo responsável por 39% e 73% dos casos, respectivamente [4, 5]. As reacções idiossincráticas a drogas como a isoniazida e rifampicina também podem induzir FHF, sendo esta a terceira causa mais frequente nos EUA (13% dos casos) [4]. As hepatites virais A e B são a principal causa em países em desenvolvimento. Nestes países, a FHF causada por fármacos é pouco frequente [6].

Outras causas de FHF incluem: intoxicação pelo cogumelo *Amanitas phalloides*, Síndrome de Budd-Chiari, Doença de Wilson, Hepatite Auto-imune, Linfoma de Burkitt, hepatite isquémica, sépsis e patologia da gravidez como a Síndrome HELLP, a pré-eclâmpsia e a esteatose hepática aguda da gravidez [4-7].

Apesar dos avanços notáveis na compreensão dos mecanismos etiopatogénicos desta síndrome, numa percentagem considerável de casos não se consegue apurar a causa da doença, sendo a FHF de causa indeterminada, a segunda mais frequente nos EUA com 17% dos casos [4].

Em Portugal, de acordo com um estudo retrospectivo de 61 doentes admitidos numa Unidade de Cuidados Intensivos de Gastroenterologia, a FHF de causa indeterminada é a mais frequente, com 26% dos casos. Ao contrário do que se verifica nos EUA e no Reino Unido, a intoxicação por paracetamol só se verificou num paciente. A hepatite B e a falência induzida por drogas constituíram cada uma 23% dos casos de FHF, não havendo nenhum caso de hepatite A [7].

4. Clínica e Abordagem diagnóstica

Os sinais prodrómicos mais comuns são: náuseas, vômitos e icterícia [2]. Normalmente ocorre em indivíduos previamente saudáveis e associa-se mais tarde a encefalopatia hepática (EH). Sinais de doença hepática crónica costumam estar ausentes, excepto se houver hepatomegália por infiltração tumoral ou estigmas de cirrose hepática na doença de Wilson fulminante.

A nível laboratorial há uma série de anomalias típicas da FHF, que estão sintetizadas na tabela 1. A presença de EH associada a dados laboratoriais de insuficiência hepática, como um aumento considerável do tempo de protrombina (INR > 1,5) é indicação para admissão imediata numa unidade de cuidados intensivos, de preferência num centro em que o transplante hepático esteja disponível.

Tabela 1. Alterações laboratoriais mais frequentes na FHF
Aumento do Tempo de protrombina (TP)
Elevação das transaminases
Hiperbilirrubinémia

Outros exames laboratoriais devem ser pedidos para determinar a gravidade e a etiologia da FHF, tais como: hemograma com leucograma e plaquetas, ionograma, glicemia, gasometria arterial, provas de função hepática e renal, doseamento da amónia e do lactato arterial, serologias virais (HBsAg, anti-HBc IgM, anti-VHA IgM, anti-VHC, anti-VHA, HIV), pesquisa de tóxicos no sangue, teste de gravidez em mulheres em idade fértil, ceruloplasmina, marcadores tumorais etc.

II – TRATAMENTO

O tratamento da FHF deve-se iniciar o mais cedo possível e, segundo Bernau, a referência para uma unidade de hepatologia é imperativa aos primeiros sinais de insuficiência hepática, mesmo na ausência de sinais evidentes de encefalopatia hepática. Esta abordagem atempada permitirá terapêutica específica precoce, preferível ao tratamento intensivo das complicações cerebrais tardias [8].

A FHF pode ser despoletada por um grande número de agentes nocivos e a sua evolução normalmente acompanha-se de diversas complicações, sendo o prognóstico sombrio. A regeneração hepática espontânea é também uma possibilidade, embora nem sempre seja possível de prever (figura 1).

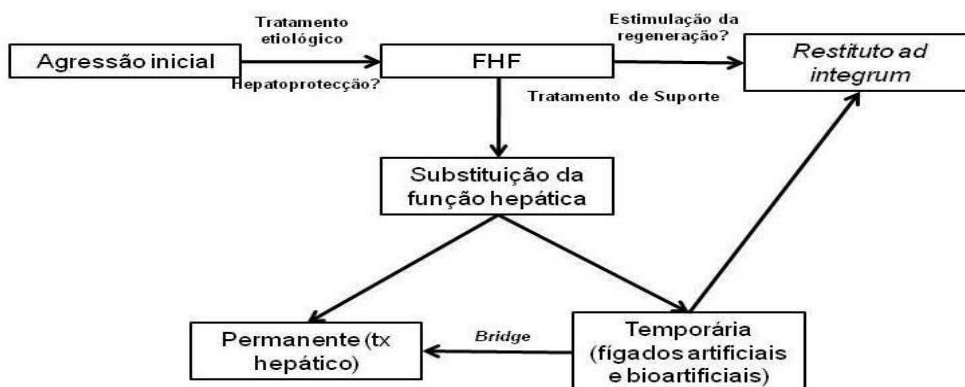


Fig 1. Modalidades de tratamento possível na falência hepática fulminante. Tx: transplante. (adaptado de Palmes e col., 2005 [9])

1. Tratamento Etiológico

A determinação da etiologia da FHF é muito importante, uma vez que esta condiciona o prognóstico e dita qual a abordagem terapêutica mais adequada, sendo possível fazer um tratamento dirigido a determinada etiologia.

Na FHF causada por intoxicação por paracetamol, a administração de N-acetilcisteína é recomendada [10, 11]. Esta administração deve ser efectuada o mais precocemente possível embora seja útil se for feita até 48 horas após a intoxicação [10].

Para as reacções idiossincráticas a fármacos, como por exemplo as associações anti-tuberculosas, a melhor atitude específica a tomar é a suspensão imediata da medicação que o paciente possa estar a fazer [12].

Perante suspeita de intoxicação pelo cogumelo *Amanitas phalloides*, pode-se confirmar o diagnóstico através da determinação da alfa-amantidina na urina. Em casos de ingestão recente, a lavagem gástrica está indicada. A penicilina G e a silimarina são os antídotos recomendados, embora ainda não houve nenhum ensaio clínico que comprovasse a eficácia destes antídotos [13, 14].

Na FHF de causa viral, não há tratamento específico quando se trata de hepatite A ou E. Para as formas agudas graves ou fulminantes de hepatite B, um estudo multicêntrico comprovou que o tratamento com lamivudina é seguro, levando a uma recuperação rápida da síndrome, com potencial para prevenir a falência hepática e evitar a necessidade de transplante [15].

Nas formas graves e fulminantes de Hepatite auto-imune (HAI), está aconselhada a terapêutica com corticoesteróides [16]. Contudo, a eficácia e segurança da corticoterapia nestes casos é ainda alvo de controvérsia, uma vez que foi demonstrado que, além desta atitude trazer pouco benefício nestas formas graves e fulminantes de HAI, pode também aumentar a susceptibilidade a complicações sépticas [17]. Nestes casos, o transplante hepático, quando indicado, nunca deve ser adiado [16, 17].

Na FHF induzida por patologia da gravidez, como a esteatose hepática aguda da gravidez, é mandatório consultar um serviço de obstetrícia, sendo recomendado também a indução urgente do parto [18].

A hepatite isquémica causada por descompensação cardíaca deve ser tratada com medidas de suporte cardiovascular e o doente deve ser transferido para uma unidade de cardiologia assim que houver possibilidade, para prevenção de novo episódio. Se a causa da isquémia for a Síndrome de Budd-Chiari, pode ser considerada a terapêutica anticoagulante e a colocação de um shunt transjugular intra-hepático (TIPS), sendo o transplante mandatório nesta situação [19, 20].

Na descompensação da doença de Wilson, foi demonstrado que a administração de altas doses de D-Penicilamina, num tempo precoce, leva a uma maior taxa de sobrevivência, sem necessidade de transplante [21].

2. Tratamento de Suporte

As complicações mais frequentes da FHF são: edema cerebral, infecção, coagulopatia e falência de outros órgãos, como o rim. O tratamento de suporte tem como objectivo prevenir e reverter estas complicações, enquanto os doentes recuperam da agressão a que foram sujeitos ou enquanto aguardam por transplante.

2.1. Infecção

Os doentes com FHF têm maior susceptibilidade para adquirir infecções, facto que se deve principalmente a: deficiente função fagocítica, diminuição da síntese hepática dos factores do complemento, libertação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6) e elevado número de procedimentos invasivos. A infecção agrava o prognóstico da FHF, uma vez que contribui para o agravamento da Encefalopatia hepática [22].

Infecções bacterianas foram verificadas em 80% dos pacientes, sendo maioritariamente causadas por cocos Gram-positivos (*Staphylococcus aureus* e *Streptococcus*) e bacilos Gram-negativos entéricos. Infecções fúngicas (principalmente por *Candida*) foram verificadas em 32% dos pacientes [23].

O diagnóstico pode ser difícil de obter, pois foi verificado que em 30% dos casos não estão presentes sinais clínicos e laboratoriais típicos, tais como febre e leucocitose. Por este motivo, uma vigilância intensiva está recomendada, baseada em culturas diárias do sangue, urina e secreções brônquicas, bem como radiografias torácicas diárias [24].

A antibioterapia profiláctica revelou ser eficaz na redução das taxas de infecção [25], mas actualmente é questionável a sua utilização, uma vez que ainda não se demonstrou o seu efeito na sobrevivência dos doentes. Em doentes candidatos a transplante a profilaxia antimicrobiana está sempre indicada [26].

2.2. Coagulopatia

Os doentes com FHF apresentam por norma coagulopatia, sendo o tempo de protrombina e o factor V dois importantes marcadores de prognóstico da doença. A diminuição da síntese dos factores de coagulação, a trombocitopenia e a hipofibrinogénemia (por défice de produção e aumento do catabolismo) são as principais causas [27, 28].

Habitualmente, não é possível uma correcção completa da coagulopatia, embora esteja recomendada a obtenção de um INR de 1,5 e uma contagem plaquetar de pelo menos 50000/mm³ [29], principalmente se o paciente apresentar hemorragia significativa ou perante a necessidade de gestos invasivos.

A administração parentérica de vitamina K é recomendada empiricamente a todos os doentes [30].

A administração de plasma fresco congelado poderá estar indicada em doentes com coagulopatia grave (ex: TP > 7,0 durante 2 ou mais dias). O objectivo é a substituição dos factores de coagulação que estão diminuídos no doente com FHF. Apesar de ter um efeito de rápida acção na correcção da coagulopatia grave, não se verificou nenhum benefício terapêutico a longo prazo com esta medida. Além disso pode levar a sobrecarga hidrossalina, o que pode agravar os casos de insuficiência renal ou conduzir a edema cerebral e/ou pulmonar [31].

A administração de crioprecipitado está indicada para valores de fibrinogénio <100 mg/dl [26]. Em pacientes com hiperfibrinólise, devem ser considerados os agentes antifibrinolíticos, como o ácido aminocapróico [32].

O uso do factor VIIa recombinante (rFVIIa) revelou ser uma alternativa mais eficaz do que o plasma fresco, na normalização transitória dos parâmetros de coagulação, permitindo, mais eficazmente, a execução de procedimentos invasivos [33].

2.3. Hipoglicémia

Uma vez que a neoglicogénese hepática está afectada, os doentes com FHF são propensos a desenvolver hipoglicémia. A glicemia deve ser medida com frequência (2-2h) e caso se verifique hipoglicémia, a perfusão venosa com glicose é obrigatória.

A hiperglicemia deve ser evitada, pelo que está indicada a administração de insulina sempre que os níveis de glicose estejam acima dos 150 mg/dl [26].

2.4. Instabilidade hemodinâmica e Insuficiência renal

A FHF é caracterizada por circulação hiperdinâmica com diminuição da pressão arterial média, aumento do débito cardíaco e diminuição da resistência vascular periférica [34]. Isto acarreta diminuição da oxigenação dos tecidos e, a nível renal, há uma excessiva vasoconstrição, possivelmente devido à resposta neuro-hormonal à vasodilatação sistémica.

Na abordagem destes doentes, é importante manter uma pressão arterial que assegure uma perfusão cerebral superior a 50 mmHg, mas nunca ultrapassando os 65 mmHg, a fim de evitar a hipoperfusão e por outro lado a hiperémia cerebrais [35]. Antes da utilização de fármacos vasopressores, deve ser excluído o choque séptico e corrigida uma eventual hipovolémia.

Uma vez que há perda da capacidade de auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral [36], torna-se difícil tratar a hipotensão causada pela FHF. Ainda não há nenhum estudo controlado que demonstre a eficácia superior de um vasopressor em relação aos outros, embora a droga preferível seja a norepinefrina [26]. A vasopressina e os seus análogos não estão recomendados, uma vez que causam vasodilatação cerebral directamente, além de exacerbarem a hipertensão intracraniana [37].

A insuficiência adrenocortical, determinada através do teste synacthen, foi verificada em 62% dos doentes com FHF dum estudo retrospectivo, estando associada a uma maior instabilidade hemodinâmica [38]. Outro estudo retrospectivo demonstrou que o uso de doses suprafisiológicas de corticoesteróides diminuiu a necessidade de agentes vasopressores, embora não houvesse impacto significativo na sobrevida dos doentes [39].

A função renal deve ser sempre monitorizada e conservada, começando pela correcção das anomalias hemodinâmicas e evicção de substâncias nefrotóxicas. Dos doentes com distúrbios circulatórios e edema cerebral, 70-80% irão necessitar de suporte renal extra-

corporal [40]. A hemofiltração venovenosa contínua revelou ser mais segura do que a hemodiálise intermitente, pelo facto desta última agravar os desequilíbrios osmóticos entre o cérebro e o plasma, contribuindo para o edema cerebral. Além disso, a hemofiltração contínua proporciona maior estabilidade cardiovascular e maiores pressões de perfusão cerebral [40, 41].

2.5. Encefalopatia hepática e edema cerebral

A Encefalopatia hepática (EH) faz parte da definição da FHF, tendo uma grande influência no prognóstico da síndrome. As principais causas são a hiperamoniémia, o edema cerebral, a produção de falsos neurotransmissores pelo fígado necrótico e a resposta inflamatória sistémica [42, 43]. É importante excluir eventos desencadeantes, como infecção, hemorragia digestiva, hipoglicémia e alterações hidro-electrolíticas.

O edema cerebral e a hipertensão intracraniana (HIC) estão entre as complicações mais temidas da FHF, por levarem a EH, coma e eventualmente herniação cerebral e morte. A sua incidência é maior em doentes com apresentações mais agudas da FHF e está relacionada com o grau de encefalopatia [2]. A fisiopatologia do edema cerebral ainda não está totalmente esclarecida. Há perda da auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral, com elevado risco de hiperémia. O aporte de oxigénio e glicose para o cérebro também está afectado. A hiperamoniémia também é uma importante causa, uma vez que aumenta o lactato cerebral e altera os mecanismos de recaptção celular, resultando no aumento do glutamato extracelular, o que contribui para o edema [44]. A resposta inflamatória sistémica terá também um papel importante na fisiopatologia do edema cerebral [44, 45].

Para uma abordagem rigorosa, a monitorização da pressão intracraniana (PIC) está recomendada para todos os pacientes com EH graus III/IV, se estiverem à espera de

transplante ou se houver elevada probabilidade do fígado regenerar espontaneamente [26]. A hemorragia intra-cerebral é uma complicação possível dos monitores da PIC [46], pelo que se recomenda primeiro a correcção das diáteses hemorrágicas [26].

Para os agentes que diminuem a amoniémia, como a lactulose, a L-ornitina-L-aspartato e os antibióticos tópicos intestinais, não há ainda nenhum estudo randomizado que demonstre os seus efeitos no prognóstico da FHF. Além disso, a lactulose causa aumento dos gases intestinais, o que dificulta um eventual transplante hepático, além de poder desencadear megacólon tóxico [12, 47]. A eficácia da L-ornitina-L-aspartato, na diminuição da amoniémia e prevenção do edema cerebral, foi demonstrada em modelos experimentais com FHF induzida [48].

A administração de manitol constitui a primeira linha no tratamento da HIC, sendo aquele que até à data revelou maior efeito benéfico na sobrevivência [49]. A osmolalidade plasmática deve ser medida se forem utilizadas mais do que duas doses, para garantir que se encontra abaixo dos 320 Osm/l. Para permitir o uso repetido deste fármaco, poderá ser necessário recorrer à hemofiltração que, por si só, também tem a capacidade de reduzir a PIC [50].

A indução de hipernatrémia com bólus salinos hipertónicos tem sido usada para tratar o edema cerebral. Na FHF, um pequeno ensaio randomizado demonstrou diminuição da incidência e gravidade da HIC nos doentes com hipernatrémia induzida, comparativamente aos controlos [51].

A hipocapnia induzida pela hiperventilação melhora a auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral [52] e provoca vasoconstrição cerebral [53], diminuindo a PIC. A hiperventilação é recomendada de forma aguda, mas nunca de forma profiláctica, pois além de poder reduzir a oxigenação cerebral, um estudo revelou que a hiperventilação não conseguiu evitar o aparecimento de edema cerebral [54].

A administração de tiopental revelou ser eficaz na redução da PIC num estudo [55], sendo recomendada nos casos de HIC refractários ao manitol. Contudo, o tiopental está associado a uma maior instabilidade hemodinâmica, pois diminui a pressão arterial média. A administração concomitante de vasopressores pode ser então necessária [50].

A indometacina, através do seu efeito inibitório sobre a ciclo-oxigenase endotelial, induz vasoconstrição cerebral, diminuindo a PIC em situações agudas apesar de não corrigir a auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral [56]. Pode ser uma alternativa para os casos de HIC refractários aos fármacos supra-citados.

O propofol é o sedativo mais recomendado na literatura, devido à capacidade de diminuir a PIC, demonstrada num estudo com sete doentes [57].

Uma estratégia promissora na abordagem das complicações neurológicas da FHF é o uso de hipotermia moderada, pelos seus efeitos diversos na fisiopatologia do edema cerebral. Diversos estudos não controlados revelaram que a redução da temperatura corporal até 32 °C em pacientes com HIC incontrolável, é eficaz na redução da PIC, sendo um método seguro como ponte para o transplante [58, 59].

O desenvolvimento de convulsões é comum na HIC. Num estudo conduzido por Ellis e col., a electroencefalografia contínua de um grupo de doentes com FHF revelou actividade excitatória cerebral subclínica, o que poderia contribuir para o edema cerebral. Nesse mesmo estudo, a infusão profiláctica de fenitoína revelou ser eficaz na redução do edema [60]. Contudo, outro estudo efectuado por Bhatia e col. concluiu o oposto [61] e por esse motivo o uso profiláctico de fenitoína ainda não é consensual.

Uma vez que a resposta inflamatória está implicada na patogenia do edema cerebral na FHF, foi equacionado o recurso a corticoesteróides. Até a data, têm-se revelado ineficazes na prevenção do edema cerebral e na melhoria da sobrevida [50].

O recurso à hepatectomia baseia-se na diminuição da produção de factores nocivos pelo fígado necrótico. Ringe e col. submeteram 32 pacientes com FHF a hepatectomia, observando maior estabilidade cardiovascular e cérebro-vascular [62].

A drenagem do líquido céfalo-raquídeo (LCR) e a craniectomia descompressora foram experimentadas em modelos experimentais com FHF induzida, verificando-se um aumento significativo da sobrevivência nos modelos submetidos a estes procedimentos, comparativamente aos controlos. Isto sugere que tanto a drenagem do LCR, como a craniectomia descompressora, têm potencial para aumentar a janela de oportunidade para o transplante hepático [63]. Até à data, ainda não foram testadas em humanos.

3. Sistemas de Suporte Hepático Extra-Corporais

O objectivo dos sistemas de suporte hepático extra-corporais é, à semelhança do tratamento médico, prevenir as complicações da FHF, servindo de ponte para o transplante ou permitindo a regeneração hepática espontânea.

Os sistemas de suporte hepático existentes actualmente podem ser agrupados em sistemas artificiais e bioartificiais.

O suporte hepático artificial engloba os aparelhos com componente unicamente mecânica, cuja função é a remoção de toxinas por filtração ou adsorção. Os sistemas bioartificiais englobam uma componente celular (ex: hepatócitos primários) e teoricamente são capazes não só de manter uma função destoxicadora, como também assegurar as funções de síntese hepática.

O desenvolvimento dum fígado artificial ou bioartificial tem sido um grande desafio até os dias de hoje. A substituição temporária das funções pulmonares e cardíacas é uma realidade actual. A hemodiálise permite a substituição definitiva da função excretora renal. O

fígado, no entanto, tem uma multiplicidade de funções a nível do metabolismo, coagulação e fibrinólise, sistema imunitário, resposta endócrina, remoção de toxinas e outros aspectos fisiológicos. Ao todo são mais de 500 funções diferentes, o que torna a substituição hepática uma ideia praticamente utópica.

3.1.Sistemas Artificiais

Na FHF, inúmeras substâncias tóxicas com diversos pesos moleculares estão em circulação, tendo um papel essencial na fisiopatologia da doença. Enquanto algumas toxinas são hidrossolúveis, outras circulam no sangue ligadas à albumina.

Foram em grande número as tentativas de criação de um sistema baseado na destoxificação do sangue do paciente. Métodos como a hemodiálise, hemofiltração contínua e hemodiafiltração, foram experimentados em doentes com FHF, mas todos falharam em comprovar o seu efeito no prognóstico [64].

Com a chegada dos sistemas de hemo e plasmaperfusão, foi possível uma remoção mais agressiva das moléculas ligadas às proteínas. Nestes sistemas, o sangue ou o plasma é perfundido através de uma substância adsorvente, capaz de remover substâncias tóxicas. Para esse propósito, têm sido utilizados vários tipos de resinas e carvão vegetal activado [65].

3.1.1. Plasmaferese / Substituição plasmática

Já foi referida a administração de plasma fresco congelado para correcção de coagulopatia grave que eventualmente complica a FHF. Vários autores sugeriram associar a administração de plasma fresco congelado à plasmaferese, obtendo assim uma “substituição

plasmática”, que pode ser considerada um método de suporte hepático extra-corporal [66]. Esta técnica tem sido largamente utilizada no tratamento de suporte da FHF.

A substituição plasmática compreende dois passos. Primeiro, o sangue do paciente é separado em 2 fracções: a celular e a plasmática, que contém albumina, imunoglobulinas, bem como neurotoxinas. Seguidamente, é adicionado plasma fresco congelado à fracção celular para depois infundir na circulação do doente. Adquire-se, assim, a substituição dum plasma deficitário em factores de coagulação e rico em toxinas por um plasma saudável, sem perda significativa de células sanguíneas.

Esta substituição plasmática apresenta alguns reveses, pois causa uma quebra nos níveis de factor de crescimento dos hepatócitos, além de ter efeito nulo no vasto leque de hepatotoxinas que se acumulam intracelularmente no decorrer da FHF [66]. Além disso, as transfusões massivas de plasma acarretam certos riscos, tais como a hipocalcémia, acidose metabólica e complicações cerebrais e pulmonares [67].

Os melhores resultados desta modalidade de tratamento foram verificados em casos de FHF induzida pelo paracetamol [68]. Larsen e col. demonstraram os efeitos da substituição plasmática na melhoria do decréscimo da resistência vascular e na estabilização do consumo de oxigénio [69]. Mais recentemente, Akgodan e col. verificaram num estudo retrospectivo que, além do efeito terapêutico na coagulopatia, houve também uma melhoria significativa nos parâmetros de função hepática que compreendiam o INR, a fibrinogénemia, a AST sérica, a bilirrubinémia total, a amoníémia e os níveis de factor V [70].

Apesar dos resultados promissores, ainda não foi demonstrada melhoria da sobrevida a longo prazo. Além disso os elevados custos e a baixa disponibilidade de plasma são factores que limitam o recurso a esta opção. Não obstante, a técnica de substituição plasmática tem sido um dos métodos de suporte hepático extra-corporais mais utilizados no tratamento da FHF.

3.1.2. MARS – Molecular Adsorbents Recirculating System

O Molecular Adsorbents Recirculating System (MARSTM), disponível comercialmente, foi inicialmente introduzido por Stange e col. em 1993 [71]. Este sistema combina uma diálise convencional com hemodiálise envolvendo uma solução dialisante com 20% de albumina, através duma membrana impermeável à albumina. O sistema é composto por um circuito sanguíneo, ligado à circulação do paciente e um circuito secundário.

O MARS baseia-se no seguinte: as toxinas que se ligam à albumina libertam-se da sua proteína transportadora e são transportadas por difusão até ao circuito de albumina, onde se ligam transitoriamente de novo à albumina para serem removidas por adsorbentes.

As toxinas sanguíneas são removidas por diálise de alto fluxo no circuito sanguíneo, ligando-se à albumina da solução dialisante. Esta constitui o circuito secundário, onde se dá uma diálise de baixo fluxo, para serem removidas as substâncias hidrossolúveis. O circuito secundário contém também duas colunas adsorbentes que incluem uma resina de troca aniónica e uma coluna de carvão vegetal, permitindo o transporte de iões com baixo peso molecular. A solução dialisante com albumina é depois recirculada para o circuito sanguíneo [71, 72].

O sistema MARS é um dos sistemas de suporte hepático mais estudados até hoje, havendo numerosos estudos *single center*. Uma meta-análise levada a cabo por Khuroo e col. em 2004, teve como alvo quatro estudos controlados e randomizados (com um total de 67 doentes) e dois estudos não randomizados (com um total de 61 doentes). Estes estudos incluíam pacientes com FHF e pacientes com agudizações de doença hepática crónica. Verificou-se que o MARS não teve efeito estatisticamente significativo na sobrevivência. Contudo, a análise explorativa dos 2 estudos não randomizados, revelou uma redução significativa da mortalidade nos grupos de doentes submetidos ao tratamento com o MARS,

comparativamente aos grupos submetidos a tratamento médico apenas [73]. Mais recentemente, Camus e col. demonstraram, através dum estudo de coorte, uma taxa de sobrevivência sem transplante maior do que seria de esperar [74].

Apesar de na maioria dos estudos não se verificar impacto na sobrevivência, foram reportadas melhorias nos parâmetros bioquímicos, fisiopatológicos e clínicos da FHF. Estas melhorias incluem: melhoria no estado mental [74]; redução da bilirrubina, amónia e lactato [75]; decréscimo das citocinas circulantes [76]; diminuição da PIC [77]; estabilização hemodinâmica [75]; melhoria dos parâmetros renais [78].

3.1.3. Sistema Prometheus

Também disponível comercialmente na Europa, o Sistema de Separação Fraccionada do Plasma, Adsorção e Diálise foi testado inicialmente em 1999 por Falkenhagen e col. [79] e pouco depois foi introduzido no mercado com o nome PrometheusTM.

O Prometheus é uma variante do MARS e compreende também um circuito sanguíneo e um circuito secundário. Ao contrário do MARS, a membrana que separa os dois circuitos é permeável à albumina (membrana Albuflow®). O ultrafiltrado sanguíneo, rico em albumina e em toxinas ligadas a esta, entra no circuito secundário onde passa em 2 colunas com adsorbentes. As substâncias hidrossolúveis são removidas por hemodiálise de alto fluxo, incorporada no circuito sanguíneo.

Não há muita informação na literatura acerca da experiência clínica com o sistema Prometheus. O primeiro estudo (Rifai e col.), não controlado, teve como alvo onze doentes com agudização de doença hepática crónica, associada a falência renal. O estudo revelou uma melhoria significativa dos níveis de bilirrubina conjugada, ácidos biliares, amónia, creatinina, ureia e pH arterial. Não houve alterações significativas nos níveis de hemoglobina e

plaquetas. Os leucócitos aumentaram, sem sinais de infecção sistêmica [80]. Ainda não há estudos que ponham em foco o efeito do sistema Prometheus a nível da sobrevivência.

3.1.4. Prometheus versus MARS

Uma vez que a membrana do sistema Prometheus é permeável à albumina (e assim permeável às toxinas que se ligam à albumina), teoricamente espera-se maior uma maior eficácia destoxicadora com o Prometheus. Os estudos comparativos com estes dois sistemas de suporte hepático revelaram uma maior eficiência do sistema Prometheus na remoção de substâncias hidrossolúveis ou ligadas à albumina, como a ureia e a bilirrubina, com igual eficiência na remoção de ácidos biliares. Substâncias com elevada ligação a albumina, como a bilirrubina não conjugada, foram removidas unicamente pelo sistema Prometheus [81]. O MARS foi superior na atenuação da instabilidade hemodinâmica, comparativamente ao Prometheus, segundo um estudo que envolvia doentes com agudização de doença hepática crónica [82].

Ao contrário do MARS, cujo circuito secundário contém albumina exógena, o circuito secundário do sistema Prometheus é preenchido com albumina do paciente. A hipoalbuminémia é então um risco, pelo menos teórico, do tratamento com o sistema Prometheus, apesar de ainda não ter sido ainda determinada a relevância clínica dessa hipoalbuminémia [72].

Em ambos os sistemas a anticoagulação profiláctica é de extrema importância. No Prometheus um dialisador de alto fluxo é colocado em circuito com a circulação do paciente, levando a que haja 2 potenciais locais de coagulogénese. O MARS usa um dialisador de baixo fluxo no circuito secundário, o que leva a um menor risco de formação de coágulos.

Inicialmente era usada a heparina mas recentemente foi demonstrada a eficácia da anticoagulação regional com citrato [72].

3.2.Sistemas Bioartificiais

O conceito de “fígado artificial” foi introduzido por Sorrentino em 1956. Ele demonstrou que um preparado homogeneizado de tecido hepático fresco tinha a capacidade de produzir ureia a partir da amónia e de metabolizar corpos cetónicos, barbitúricos e ácido salicílico [83]. Em 1958, Hori e col. experimentaram um método de hemodiálise cruzada, com o recurso a cães vivos. Em 1965, Eisemann e col. experimentaram pela primeira vez um sistema extracorporal, com o recurso a fígados porcinos [84]. Wolf e Munkelt, em 1975, usaram células do hepatoma para produzir um sistema extra-corporal que foi capaz de conjugar bilirrubina [85].

Foram vários os grupos de investigadores que se dedicaram ao desenvolvimento de um sistema de suporte biológico, empregando vários tipos de preparações biologicamente activas: preparados de enzimas hepáticas, componentes dos hepatócitos, segmentos hepáticos, linhagens celulares precursoras dos hepatócitos, hepatócitos isolados etc.

Os avanços científicos das últimas décadas, no que diz respeito a métodos de cultura, técnicas de isolamento de hepatócitos, compreensão das interacções entre hepatócitos e matriz extra-celular, disponibilidade de novos bio-materiais e o advento da engenharia de tecidos, levaram à emergência de uma nova geração de sistemas de suporte hepático bioartificial.

A potencial vantagem de um sistema de suporte bioartificial é o facto de algumas funções hepáticas poderem ser repostas, tais como a síntese proteica, ureogénese, neoglicogénese e a actividade destoxicadora dependente do citocromo P450.

3.2.1. Aspectos técnicos

Os fígados bioartificiais actuais utilizam em regra células viáveis. Estas constituem o biocomponente do sistema extracorporal que é ligado à circulação do paciente.

A quantidade mínima de células a ser usada é um aspecto a ter em conta. A informação que existe, proveniente da experiência com ressecções hepáticas, indica que pelo menos 150 a 450 g de células (10^{10} hepatócitos), correspondentes a 10-30% da massa hepática, deverão ser necessárias para garantir a eficácia do sistema [86].

À partida, o tipo celular mais apropriado é o hepatócito primário humano. Teoricamente, devem ser capazes de garantir todas as funções hepáticas num doente com FHF e a resposta imunitária deverá ser mínima. Infelizmente, a escolha deste tipo celular é sujeita a restrições: pouca disponibilidade de hepatócitos primários humanos, limitada capacidade de regeneração *in vitro* [87] e perda das *gap junctions* quando em cultura, o que leva a prejuízo funcional [88]. Para contornar estes obstáculos, foram pesquisados e utilizados outros tipos celulares.

Linhas celulares imortalizadas, como a C3A derivada do hepatoblastoma humano, foram estudadas *in vitro* e utilizadas num sistema bioartificial [89]. As células C3A têm capacidade de multiplicação ilimitada *in vitro* e produzem albumina em grandes quantidades. No entanto, elas carecem de um perfil metabólico normal, comparativamente aos hepatócitos primários. A síntese de ureia, segundo um estudo recente, é feita por um mecanismo diferente do ciclo da ureia, o que significa que estas células são incapazes de diminuir eficazmente os níveis de amónia circulante [90]. Apesar de ainda não haver registos, o risco de transmissão de células oncogénicas é outro factor que limita o uso generalizado deste tipo celular.

Outra alternativa possível é o recurso aos hepatócitos primários porcinos. Ao contrário das células imortalizadas, este tipo celular mantém as funções metabólicas específicas dos

hepatócitos humanos, que incluem a remoção da amónia. Além disso, a sua disponibilidade é consideravelmente maior. A generalização do uso de hepatócitos porcinos também está restringida devido à preocupação que há relativamente ao risco de xenozoonose. Até hoje, ainda não se verificaram casos de xenozoonose com o uso de sistemas bioartificiais que contêm hepatócitos porcinos [91].

Os recentes desenvolvimentos na compreensão e manipulação de células estaminais abriram novas portas na medicina regenerativa. As estratégias para o uso destas células podem ser classificadas consoante o uso de células estaminais específicas de tecido ou órgão, células embrionárias, ou dediferenciação / transdiferenciação de células diferenciadas [92].

As células embrionárias foram estabelecidas por Thomson e col. em 1998 [93] e, desde então, constituíram um dos focos da medicina regenerativa, tornando-se uma potencial fonte para um fígado bioartificial. Foi demonstrado que estas células podem ser diferenciadas em hepatócitos *in vitro*. A expressão de albumina, citoqueratinas e anti-alfa tripsina foram positivas nestas células diferenciadas [94]. Em 2006, Soto-Gutiérrez e col. reportaram a aplicação de um fígado bioartificial que continha hepatócitos previamente diferenciados de células embrionárias. O tratamento de ratos hepatectomizados com esse fígado bioartificial aumentou a sobrevivência e melhorou a função hepática [95]. Apesar da necessidade de uma melhor compreensão da biologia das células estaminais e de haver muitas limitações de índole ética e técnica, estes avanços alvitram uma nova geração de sistemas de suporte hepático bioartificial.

Várias técnicas de cultura são empregues na constituição dos biorreactores. Os hepatócitos podem ser encapsulados num gel, imobilizados em discos cobertos por colagénio, cultivados na superfície externa ou interna de fibras ocas semi-permeáveis (directamente ou ligados a micro-carregadores), ou cultivados numa matriz porosa tridimensional, permitindo a perfusão directa das células pelo plasma [96].

3.2.2. *HepatAssist*

O HepatAssistTM, concebido por Demetriou e col., foi o primeiro sistema biológico de suporte hepático a ser testado num largo estudo randomizado, controlado e multicêntrico. É também o primeiro sistema bioartificial híbrido, pois combina um componente biológico com um componente de adsorção.

Este sistema é composto por um biorreactor que consiste num sistema de fibras ocas que são inoculadas na sua fase externa com cerca de 7×10^9 hepatócitos porcinos criopreservados, ligados a micro-carregadores. As fibras separam o sangue do paciente dos hepatócitos através da sua membrana porosa ($\sim 0,15 \mu\text{m}$). É composto também por uma coluna de carvão, um oxigenador e um aquecedor.

Durante a sessão terapêutica, o sangue do doente é primeiro sujeito a plasmaferese. O plasma separado é dirigido para um circuito próprio onde passa pela coluna de carvão vegetal e depois pelo oxigenador e pelo aquecedor, antes de passar pelo sistema de fibras que compõem o biorreactor. Depois de purificado, o plasma é adicionado à fracção celular do sangue, antes de retornar à circulação do doente [72].

Em 1995, Demetriou e col. reportaram os efeitos do HepatAssist numa série de dez pacientes com FHF. Em oito doentes, o tratamento foi eficaz e seguro, servindo de ponte para o transplante. Dois morreram posteriormente à recuperação hepática, sem TH. Nos cinco doentes que apresentaram HIC grave, verificou-se normalização da PIC e em todos doentes houve atenuação da hiperamoniémia e da encefalopatia hepática [97].

Um ensaio de fase I foi relatado por Watanabe e col. em 1997 [98]. Três grupos de doentes foram submetidos a suporte hepático com o HepatAssist. Um grupo com FHF, outro com disfunção primária de fígado transplantado e o terceiro com agudização de doença hepática crónica. Dos 18 doentes que compunham o grupo da FHF, 16 foram suportados até

ao transplante com sucesso, 1 recuperou sem a necessidade de transplante e 1 morreu por ter desenvolvido pancreatite severa concomitante. De uma forma geral, a PIC foi normalizada e houve uma diminuição dos níveis de amónia, transaminases e bilirrubina. Um doente apresentou hipotensão transitória, o que obrigou a descontinuação do tratamento.

Em 2004, Demetriou e col. publicaram um estudo prospectivo, randomizado, controlado e multicêntrico, que envolveu 171 pacientes com falência hepática fulminante/subfulminante e disfunção hepática primária após transplante. Oitenta e cinco doentes foram submetidos a tratamento com o HepatAssist. Este estudo demonstrou a segurança do sistema. No entanto, o seu efeito na sobrevivência (definida em 30 dias) não foi significativo para a população geral do estudo. Quando ajustada para os pacientes que foram submetidos a TH, o grupo tratado com o HepatAssist teve uma sobrevivência significativamente maior do que o grupo controlo, tratado com medidas de suporte médico apenas. A análise isolada do subgrupo com falência hepática fulminante/ subfulminante também revelou uma vantagem significativa nos doentes sujeitos ao suporte bioartificial [99].

O HepatAssist deixou de ser produzido pelo fabricante e em 2008 foram vendidos os direitos de produção a outra corporação para dar lugar ao HepaLifeTM, um novo sistema que ainda não foi testado. A estrutura é semelhante, mas o biorreactor é composto pelas células estaminais porcinas PICM-19, uma linhagem precursora dos hepatócitos e dos ductos biliares [100].

3.2.3. ELAD - Extracorporeal Liver Assist Device

O Extacorporeal Liver Assist Device (ELADTM), desenvolvido por Sussman e col. [101], é o único sistema bioartificial que utiliza a linhagem celular C3A, derivada do hepatoblastoma humano. Este sistema combina hemodiálise convencional com um

biorreactor, constituído por cartuchos de fibras ocas que contêm células C3A. O sangue, ao circular pelos cartuchos, é ultrafiltrado através de uma membrana semi-permeável para entrar em contacto com as células C3A.

Um ensaio controlado e randomizado (Ellis e col.) [89], publicado em 1996 e que incluiu 24 pacientes com FHF, estudou os efeitos do tratamento com o ELAD em 2 grupos: o primeiro com doentes com elevada probabilidade de recuperação espontânea (n=17) e o segundo com doentes a espera de transplante (n=7). Cada grupo foi subdividido consoante os pacientes receberam tratamento com o ELAD (grupo ELAD) ou apenas tratamento médico (controlos).

Quanto à segurança, verificaram-se reacções adversas em 2 doentes. Um desenvolveu taquicardia, taquipneia e febre. O outro sofreu exacerbação de coagulação intravascular disseminada preexistente. Ambos melhoraram após descontinuação do tratamento. Não houve nenhum caso de hipotensão.

No primeiro grupo, a sobrevivência foi de 78% no grupo controlo e 75% no grupo ELAD. No segundo grupo, foi de 25% e 33%, respectivamente. Três pacientes do primeiro grupo apresentaram agravamento da doença, sendo referenciados para transplante. Dos 13 doentes a espera de transplante, 6 pacientes (46%) foram transplantados com sucesso e 7 (54%) morreram. Os restantes 11 doentes do primeiro grupo sobreviveram sem transplante. Verificou-se algum benefício do ELAD no tratamento da encefalopatia hepática. A nível bioquímico, no grupo submetido a suporte com ELAD, verificou-se um aumento de 8% na amónia plasmática e de 20% na bilirrubina, quando se compararam os valores pré e pós tratamento com ELAD. Estas alterações bioquímicas são consistentes com o que já foi referido sobre as células C3A, no que diz respeito ao seu perfil metabólico.

3.2.4. Hybrid Liver Support System e MELS – Modular Extracorporeal Liver Support

O Hybrid Liver Support System (HLSS), criado por Gerlach e col. [102], é um sistema de suporte hepático em que cerca de 500g de hepatócitos constituem micro-agregados que se distribuem numa rede tridimensional de fibras ocas entrelaçadas. Estudos *in vitro* demonstraram a capacidade do HLSS em manter funções hepato-específicas durante 2 meses e os resultados com modelos animais foram encorajadores. O biorreactor contém três feixes de fibras ocas. Dois desses feixes são compostos por fibras hidrofílicas, com membrana semi-permável (limite de 300 kD). O plasma entra no espaço extracapilar através do primeiro feixe de fibras, contacta com os hepatócitos e sai do biorreactor via segundo feixe de fibras. O terceiro feixe de fibras é composto por membranas hidrofóbicas e serve para as trocas gasosas dentro do biorreactor.

O MELS (*Modular Extracorporeal Liver Support*) combina o HLSS com um módulo de destoxificação, baseado em diálise com albumina.

O HLSS e o MELS são os únicos sistemas bioartificiais que usam dois tipos celulares: hepatócitos primários porcinos [103] e hepatócitos primários humanos [104].

Num estudo de fase I, de Sauer e col. (2003), 8 pacientes com FHF listados para transplante foram sujeitos a suporte com HLSS. Todos os 8 doentes toleraram bem o tratamento e foram sujeitos a transplante com sucesso. No follow-up feito após 3 anos, a taxa de sobrevivência foi de 100% [103].

Sauer e col. também testaram o MELS com hepatócitos primários humanos, provenientes de órgãos não viáveis para transplante. Num estudo para avaliação preliminar da eficácia e segurança, 8 doentes foram tratados por este sistema. Seis doentes sobreviveram até o transplante. Nos outros 2 doentes, o TH foi contra-indicado por consumo alcoólico

continuado. Um morreu 3 semanas após o tratamento. Em todo o grupo houve melhoria significativa do *status* neurológico e algum efeito benéfico nos parâmetros de coagulação. Não se verificaram reacções adversas [104].

A experiência clínica com o MELS tem sido limitada devido à complexidade técnica e ao imprevisível e normalmente baixo fornecimento de hepatócitos humanos. O risco de xenozoonose, aquando do recurso a hepatócitos porcinos, tem sido também um grande obstáculo à aplicação clínica deste sistema.

3.2.5. BLSS – Bioartificial Liver Support System

Patzer e col. desenvolveram o BLSSTM (Bioartificial Liver Support System) [105], um sistema que usa cerca de 100g de hepatócitos porcinos num cartucho único de fibra oca. Os hepatócitos, misturados com colagéneo, estão no espaço extra-fibra. Todo o sangue é perfundido pelas fibras do biorreactor, após passagem por um oxigenador. A membrana que separa o sangue dos hepatócitos é semi-permeável, com um limite de 100 kD de peso molecular.

Quatro pacientes foram tratados com o BLSS, num ensaio clínico de fase I, realizado por Mazariago e col.. O estudo envolveu quatro doentes com FHF causada por doença de Wilson, sobredosagem por paracetamol, hepatite alcoólica e quimioterapia. Apesar da sobrevivência não ter sido referida, o estudo demonstrou a segurança do sistema. Os níveis de amónia e bilirrubina total decresceram 33% e 6%, respectivamente. A função renal e o *status* neurológico não parecem ter melhorado com o tratamento. Um doente apresentou hipotensão transitória que cedeu com fluidoterapia [106].

3.2.6. AMC-BAL – Amsterdam Medical Center Bioartificial Liver

O Amsterdam Medical Center Bioartificial Liver (AMC-BALTM) foi desenvolvido por Flendrig e col. [107] e usa cerca de 100g de hepatócitos porcinos. As células são imobilizadas numa estrutura em poliéster dobrada em espiral. Integradas entre as camadas da espiral, fibras ocas de polipropileno dispõem-se longitudinalmente para garantir a oxigenação dos hepatócitos.

Durante o tratamento, o sangue é primeiro sujeito a plasmaferese, para separar o plasma dos componentes celulares sanguíneos. O plasma é então perfundido através do biorreactor, entrando em contacto directo com os micro-agregados de hepatócitos. Este contacto directo com os hepatócitos traz uma vantagem teórica ao AMC-BAL, no que diz respeito ao transporte de substâncias entre o plasma e os hepatócitos.

Um estudo de fase I, de van de Kerkhov e col., examinou 7 doentes com FHF que foram submetidos a tratamento com o AMC-BAL [108]. Todos os doentes apresentavam EH nos graus III/IV e estavam à espera de transplante. Seis dos 7 doentes foram transplantados com sucesso e 1 recuperou após 2 sessões de tratamento com o AMC-BAL. Dois pacientes morreram após o TH, um por disfunção primária do fígado transplantado e outro por trombose mesentérica. Em todos os doentes foi verificada melhoria do *status* neurológico e hemodinâmico. Nos casos de insuficiência renal houve melhoria da diurese. Bioquimicamente, a amónia plasmática e a bilirrubina diminuíram 44% e 31%, respectivamente. A nível de tolerância, foi relatada hipotensão transitória em 2 doentes, revertida com dopamina e administração de fluídos.

4. Transplante Hepático

Até à data, o transplante hepático (TH) é a única forma de tratamento capaz de alterar substancialmente o curso da doença, permitindo a sobrevivência dos doentes em que a regeneração hepática é insuficiente para garantir a cura. No estudo prospectivo de Ostapowicz e col. a sobrevivência a curto prazo dos pacientes sujeitos a TH foi de 84% se o transplante foi feito em tempo oportuno (média de espera de 3,5 dias) e de apenas 35% quando o mesmo não se verificou [4].

O TH, apesar do potencial de cura, acarreta elevada morbidade e mortalidade a longo prazo. Além disso, a escassez de órgãos é uma realidade. Isto levou à criação de sistemas de *score* prognóstico, com o objectivo de seleccionar os doentes que mais provavelmente irão morrer se não forem transplantados.

O sistema mais aceite universalmente consiste nos critérios de King's College (CKC), baseados num estudo de coorte de 588 doentes, entre 1973 e 1985 [109]. Neste sistema os factores de prognóstico são agrupados consoante a etiologia é a intoxicação por paracetamol ou não (Tabela 2).

Mais tarde foram adicionados outros parâmetros ao sistema CKC, como o lactato arterial e o fosfato sérico [110].

Uma meta-análise recente que estudou a aplicação dos CKC na FHF induzida por paracetamol, revelou uma especificidade de 92%, mas uma sensibilidade de 69% o que sugere que estes critérios podem não englobar todos os factores responsáveis por um prognóstico fatal [111].

Tabela 2. Critérios de King's College [109]
FHF induzida pelo paracetamol
PH sanguíneo > 7,30, independentemente do grau de encefalopatia OU todos os seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Tempo de protrombina > 100s (INR > 6,5) • Creatinémia > 300 µmol/L (3,4 mg/dl) • EH grau III ou IV
FHF causada por outras etiologias
Tempo de protrombina > 100s (INR > 6,5), independentemente do grau de encefalopatia OU 3 dos seguintes, independentemente do grau de encefalopatia <ul style="list-style-type: none"> • Idade <10 ou > 40 anos • Etiologia: Hepatite não A, não B; induzida por drogas • Duração da icterícia > 7 dias • Tempo de protrombina > 50 (INR > 3,5) • Bilirrubina sérica > 300 µmol/L (17,5 mg/dl)

Outro sistema, adoptado em países como a França ou Portugal, é constituído pelos critérios de Clichy, baseados num estudo retrospectivo realizado em 1986 por Bernuau e col. com 115 doentes com FHF associada à hepatite B [112]. Os critérios de Clichy consistem em: encefalopatia grau III ou IV ou coma, associado a factor V < 20% (se idade < 30 anos) ou factor V < 30% (se idade > 30 anos). De acordo com estudos comparativos, os CKC aparentam ser superiores aos critérios de Clichy [110].

O transplante hepático auxiliar (THA) é uma variante do transplante hepático, utilizada como medida de suporte. Esta técnica consiste em hepatectomia subtotal, colocação

de enxerto heterólogo parcial no leito hepático e suspensão gradual da imunossupressão. Uma vantagem potencial desta técnica é permitir a regeneração do fígado nativo, sem a necessidade de imunossupressão crónica posteriormente. Outro aspecto positivo é o facto de, uma vez que só é necessária uma porção pequena do fígado dador, o restante fígado pode ser utilizado para transplante convencional, aumentando o número de órgãos disponíveis [113].

Lodge e col. reportaram a aplicação desta técnica em doentes com FHF causada pelo paracetamol, no período entre 1998 e 2005. Verificou-se uma sobrevivência a longo prazo de 69% nos doentes sujeitos a THA e 54% nos doentes sujeitos a transplante convencional. Além disso, os doentes sujeitos a THA não necessitaram de imunossupressão a longo prazo [114].

III - Conclusão

A Falência Hepática Fulminante mantém ainda níveis de mortalidade inaceitáveis. Os progressos consideráveis na compreensão dos mecanismos etiopatogénicos desta síndrome permitiram o estabelecimento de várias armas terapêuticas, disponíveis hoje na clínica.

No tratamento etiológico e de suporte da FHF, os objectivos são tratar a causa subjacente e as complicações, mantendo o doente viável para receber um transplante ou permitindo que o fígado se regenere espontaneamente. O reduzido número de dadores e a morbilidade e mortalidade a longo prazo, inerentes ao transplante hepático, levou à criação de sistemas de *score*, com o intuito de seleccionar os doentes que não sobrevivem sem transplante. Os dois sistemas mais utilizados actualmente são os critérios de King's College e os critérios de Clichy.

Apesar de haver evidência clínica da sua eficácia, para a maioria das modalidades terapêuticas não há estudos que comprovem o seu efeito significativo na sobrevivência dos doentes. Conclui-se que é necessário um entendimento ainda maior dos mecanismos fisiopatológicos da FHF e o desenvolvimento de ensaios terapêuticos adequados que possam comprovar um efeito benéfico destas terapêuticas no prognóstico da doença.

Os sistemas de suporte hepático artificiais e bioartificiais vieram trazer novas expectativas ao suporte dos doentes com FHF.

O MARS e o Prometheus são dois sistemas que têm em comum a diálise baseada no gradiente de albumina. O MARS foi largamente estudado na prática clínica, havendo diversos estudos, controlados e não controlados, com resultados variáveis. Pode-se verificar que, apesar dos efeitos benéficos na clínica e nos parâmetros bioquímicos, ainda não foi demonstrado o seu impacto na sobrevivência. O seu uso deve ser restrito a centros com programa de TH implementado, onde poderá ser um bom método de ponte para o transplante.

Para definir correctamente o lugar do MARS no tratamento da FHF, é necessária a realização de estudos prospectivos, controlados e randomizados. O sistema Prometheus também mostrou resultados promissores, incluindo maior capacidade destoxicadora relativamente ao MARS. A experiência com este sistema é limitada, havendo também a necessidade de estudos adequados.

Cinco sistemas bioartificiais actualmente em uso foram revistos: HepatAssist, ELAD, HLSS/ MELs, BLSS e AMC-BAL. Todos eles foram testados em estudos de fase I, sugerindo melhorias significativas a nível clínico e bioquímico, mas falhando no parâmetro sobrevivência. O ELAD e o HepatAssist são actualmente os únicos sistemas bioartificiais, que foram avaliados em estudos controlados e randomizados. Apenas se verificou efeito significativo na sobrevivência num subgrupo de doentes com FHF sujeitos a tratamento com HepatAssist. Essa maior taxa de sobrevivência estava relacionada com a maior taxa de transplantes nesse grupo. O perfil de segurança destes sistemas é aceitável, tendo-se verificado apenas casos esporádicos de hipotensão transitória.

O desenvolvimento de um sistema de suporte adequado e a realização de estudos que sejam que o validem não têm sido de fácil execução, devido a uma série de razões, tais como: complexidade das funções hepáticas que têm que ser substituídas; heterogeneidade da população com FHF; múltiplas etiologias que condicionam diferentes prognósticos; baixa esperança de vida dos doentes; reduzido tamanho das amostras; uso de controlos nem sempre apropriados; variações no tratamento médico *standard*, consoante os centros.

É essencial que se ultrapassem estas limitações e que se façam estudos controlados, randomizados e multicêntricos, para demonstrar o efeito real destes sistemas nos parâmetros clínicos, bioquímicos e, não menos importante, na sobrevivência destes doentes.

Por último, é razoável concluir que o sistema artificial/ bioartificial teoricamente ideal, deve combinar uma componente de destoxificação, preferencialmente baseada na diálise com

albumina e perfusão através de substâncias adsorventes, com uma componente celular, preferencialmente de origem humana. Assim, poder-se-á chegar a um método de substituição hepática que possa ser capaz de fazer a ponte para o transplante hepático ou, idealmente, permitir a recuperação espontânea sem a necessidade de transplante.

REFÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trey, C. and C.S. Davidson, The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis*, 1970. **3**: p. 282-98.
2. O'Grady, J.G., S.W. Schalm, and R. Williams, Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*, 1993. **342**(8866): p. 273-5.
3. Khashab, M., A.J. Tector, and P.Y. Kwo, Epidemiology of acute liver failure. *Curr Gastroenterol Rep*, 2007. **9**(1): p. 66-73.
4. Ostapowicz, G., et al., Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*, 2002. **137**(12): p. 947-54.
5. Williams, R., Classification, etiology, and considerations of outcome in acute liver failure. *Semin Liver Dis*, 1996. **16**(4): p. 343-8.
6. Acharya, S.K., et al., Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause, and early predictors of outcome. *Hepatology*, 1996. **23**(6): p. 1448-55.
7. Areia, M., et al., Fulminant hepatic failure: a Portuguese experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2007. **19**(8): p. 665-9.
8. Bernuau, J., Acute liver failure: avoidance of deleterious cofactors and early specific medical therapy for the liver are better than late intensive care for the brain. *J Hepatol*, 2004. **41**(1): p. 152-5.
9. Palmes, D., S. Skawran, and H.U. Spiegel, Acute liver failure: from bench to bedside. *Transplant Proc*, 2005. **37**(3): p. 1628-31.
10. Smilkstein, M.J., et al., Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med*, 1988. **319**(24): p. 1557-62.

11. Harrison, P.M., et al., Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med*, 1991. **324**(26): p. 1852-7.
12. Polson, J. and W.M. Lee, AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*, 2005. **41**(5): p. 1179-97.
13. Broussard, C.N., et al., Mushroom poisoning--from diarrhea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol*, 2001. **96**(11): p. 3195-8.
14. Mas, A., Mushrooms, amatoxins and the liver. *J Hepatol*, 2005. **42**(2): p. 166-9.
15. Tillmann, H.L., et al., Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat*, 2006. **13**(4): p. 256-63.
16. Kessler, W.R., et al., Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004. **2**(7): p. 625-31.
17. Ichai, P., et al., Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl*, 2007. **13**(7): p. 996-1003.
18. Mabie, W.C., Acute fatty liver of pregnancy. *Crit Care Clin*, 1991. **7**(4): p. 799-808.
19. Shrestha, R., et al., Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to transplantation in fulminant hepatic failure due to Budd-Chiari syndrome. *Am J Gastroenterol*, 1997. **92**(12): p. 2304-6.
20. Faust, T.W., Budd-Chiari Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 1999. **2**(6): p. 491-504.
21. Durand, F., et al., Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. *Gut*, 2001. **48**(6): p. 849-52.
22. Vaquero, J., et al., Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology*, 2003. **125**(3): p. 755-64.

23. Rolando, N., et al., Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol*, 1991. **12**(1): p. 1-9.
24. Rolando, N., et al., Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology*, 1990. **11**(1): p. 49-53.
25. Rolando, N., et al., Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology*, 1993. **17**(2): p. 196-201.
26. Stravitz, R.T., et al., Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med*, 2007. **35**(11): p. 2498-508.
27. Pereira, S.P., P.G. Langley, and R. Williams, The management of abnormalities of hemostasis in acute liver failure. *Semin Liver Dis*, 1996. **16**(4): p. 403-14.
28. Clark, R.D., et al., Fibrinogen metabolism in acute hepatitis and active chronic hepatitis. *Br J Haematol*, 1975. **30**(1): p. 95-102.
29. Drews, R.E. and S.E. Weinberger, Thrombocytopenic disorders in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **162**(2 Pt 1): p. 347-51.
30. Pereira, S.P., et al., Pharmacokinetics and efficacy of oral versus intravenous mixed-micellar phylloquinone (vitamin K1) in severe acute liver disease. *J Hepatol*, 2005. **42**(3): p. 365-70.
31. Gazzard, B.G., J.M. Henderson, and R. Williams, Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial of fresh frozen plasma therapy. *Gut*, 1975. **16**(8): p. 617-20.
32. Lisman, T., et al., Recombinant factor VIIa improves clot formation but not fibrolytic potential in patients with cirrhosis and during liver transplantation. *Hepatology*, 2002. **35**(3): p. 616-21.

33. Shami, V.M., et al., Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl*, 2003. **9**(2): p. 138-43.
34. Trewby, P.N. and R. Williams, Pathophysiology of hypotension in patients with fulminant hepatic failure. *Gut*, 1977. **18**(12): p. 1021-6.
35. Davies, M.H., et al., Recovery despite impaired cerebral perfusion in fulminant hepatic failure. *Lancet*, 1994. **343**(8909): p. 1329-30.
36. Jalan, R., Intracranial hypertension in acute liver failure: pathophysiological basis of rational management. *Semin Liver Dis*, 2003. **23**(3): p. 271-82.
37. Shawcross, D.L., et al., Worsening of cerebral hyperemia by the administration of terlipressin in acute liver failure with severe encephalopathy. *Hepatology*, 2004. **39**(2): p. 471-5.
38. Harry, R., G. Auzinger, and J. Wendon, The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology*, 2002. **36**(2): p. 395-402.
39. Harry, R., G. Auzinger, and J. Wendon, The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int*, 2003. **23**(2): p. 71-7.
40. Davenport, A., E.J. Will, and A.M. Davidson, Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med*, 1993. **21**(3): p. 328-38.
41. Davenport, A., Haemofiltration in patients with fulminant hepatic failure. *Lancet*, 1991. **338**(8782-8783): p. 1604.
42. Vaquero, J., et al., Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Semin Liver Dis*, 2003. **23**(3): p. 259-69.
43. Rolando, N., et al., The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology*, 2000. **32**(4 Pt 1): p. 734-9.

44. Jalan, R., Pathophysiological basis of therapy of raised intracranial pressure in acute liver failure. *Neurochem Int*, 2005. **47**(1-2): p. 78-83.
45. Jalan, R., et al., Pathogenesis of intracranial hypertension in acute liver failure: inflammation, ammonia and cerebral blood flow. *J Hepatol*, 2004. **41**(4): p. 613-20.
46. Blei, A.T., et al., Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet*, 1993. **341**(8838): p. 157-8.
47. Wright, R.A., Lactulose-induced megacolon. *Gastrointest Endosc*, 1988. **34**(6): p. 489-90.
48. Rose, C., et al., L-ornithine-L-aspartate lowers plasma and cerebrospinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. *Hepatology*, 1999. **30**(3): p. 636-40.
49. Canalese, J., et al., Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut*, 1982. **23**(7): p. 625-9.
50. Jalan, R., Acute liver failure: current management and future prospects. *J Hepatol*, 2005. **42 Suppl**(1): p. S115-23.
51. Murphy, N., et al., The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology*, 2004. **39**(2): p. 464-70.
52. Strauss, G., et al., Hyperventilation restores cerebral blood flow autoregulation in patients with acute liver failure. *J Hepatol*, 1998. **28**(2): p. 199-203.
53. Strauss, G.I., et al., Transcranial Doppler sonography and internal jugular bulb saturation during hyperventilation in patients with fulminant hepatic failure. *Liver Transpl*, 2001. **7**(4): p. 352-8.
54. Ede, R.J., et al., Controlled hyperventilation in the prevention of cerebral oedema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol*, 1986. **2**(1): p. 43-51.

55. Forbes, A., et al., Thiopental infusion in the treatment of intracranial hypertension complicating fulminant hepatic failure. *Hepatology*, 1989. **10**(3): p. 306-10.
56. Tofteng, F. and F.S. Larsen, The effect of indomethacin on intracranial pressure, cerebral perfusion and extracellular lactate and glutamate concentrations in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2004. **24**(7): p. 798-804.
57. Wijndicks, E.F. and S.L. Nyberg, Propofol to control intracranial pressure in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc*, 2002. **34**(4): p. 1220-2.
58. Jalan, R., et al., Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet*, 1999. **354**(9185): p. 1164-8.
59. Jalan, R., et al., Moderate hypothermia prevents cerebral hyperemia and increase in intracranial pressure in patients undergoing liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation*, 2003. **75**(12): p. 2034-9.
60. Ellis, A.J., J.A. Wendon, and R. Williams, Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial. *Hepatology*, 2000. **32**(3): p. 536-41.
61. Bhatia, V., Y. Batra, and S.K. Acharya, Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure--a controlled clinical trial. *J Hepatol*, 2004. **41**(1): p. 89-96.
62. Ringe, B., et al., Total hepatectomy and liver transplantation as two-stage procedure. *Ann Surg*, 1993. **218**(1): p. 3-9.
63. Yamamoto, S., et al., Cerebrospinal fluid drainage and cranial decompression prolong survival in rats with fulminant hepatic failure. *Transpl Int*, 2006. **19**(8): p. 675-82.
64. Rahman, T.M. and H.J. Hodgson, Review article: liver support systems in acute hepatic failure. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999. **13**(10): p. 1255-72.

65. O'Grady, J.G., et al., Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*, 1988. **94**(5 Pt 1): p. 1186-92.
66. Munoz, S.J., et al., Perioperative management of fulminant and subfulminant hepatic failure with therapeutic plasmapheresis. *Transplant Proc*, 1989. **21**(3): p. 3535-6.
67. Mokrzycki, M.H. and A.A. Kaplan, Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis*, 1994. **23**(6): p. 817-27.
68. Kondrup, J., et al., High volume plasma exchange in fulminant hepatic failure. *Int J Artif Organs*, 1992. **15**(11): p. 669-76.
69. Larsen, F.S., et al., Systemic vascular resistance during high-volume plasmapheresis in patients with fulminant hepatic failure: relationship with oxygen consumption. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1995. **7**(9): p. 887-92.
70. Akdogan, M., et al., The effect of total plasma exchange on fulminant hepatic failure. *J Clin Apher*, 2006. **21**(2): p. 96-9.
71. Stange, J., et al., Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs*, 1993. **17**(9): p. 809-13.
72. McKenzie, T.J., J.B. Lillegard, and S.L. Nyberg, Artificial and bioartificial liver support. *Semin Liver Dis*, 2008. **28**(2): p. 210-7.
73. Khuroo, M.S., M.S. Khuroo, and K.L. Farahat, Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Liver Transpl*, 2004. **10**(9): p. 1099-106.
74. Camus, C., et al., Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med*, 2006. **32**(11): p. 1817-25.

75. Doria, C., et al, Fulminant hepatic failure bridged to liver transplantation with a molecular adsorbent recirculating system: a single-center experience. *Dig Dis Sci*, 2006. **51**(1): p. 47-53.
76. Di Campli, C., et al., The decrease in cytokine concentration during albumin dialysis correlates with the prognosis of patients with acute on chronic liver failure. *Transplant Proc*, 2005. **37**(6): p. 2551-3.
77. Sorkine, P., et al., Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit Care Med*, 2001. **29**(7): p. 1332-6.
78. Tsai, M.H., et al., Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with hepatitis B-associated fulminant hepatic failure. *Int J Clin Pract*, 2005. **59**(11): p. 1289-94.
79. Falkenhagen, D., et al., Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances. *Artif Organs*, 1999. **23**(1): p. 81-6.
80. Rifai, K., et al., Prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol*, 2003. **39**(6): p. 984-90.
81. Evenepoel, P., et al., Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. *Artif Organs*, 2006. **30**(4): p. 276-84.
82. Laleman, W., et al., Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care*, 2006. **10**(4): p. R108.
83. Sorrentino, F., Prime ricerche per la realizzazione di un fegato artificiale. *Chirurgia Patologica Sperimentale*, 1956. **4**: p. 1401.

84. Naruse, K., W. Tang, and M. Makuuch, Artificial and bioartificial liver support: a review of perfusion treatment for hepatic failure patients. *World J Gastroenterol*, 2007. **13**(10): p. 1516-21.
85. Wolf, C.F. and B.E. Munkelt, Bilirubin conjugation by an artificial liver composed of cultured cells and synthetic capillaries. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1975. **21**: p. 16-27.
86. Strain, A.J. and J.M. Neuberger, A bioartificial liver--state of the art. *Science*, 2002. **295**(5557): p. 1005-9.
87. Allen, J.W., T. Hassanein, and S.N. Bhatia, Advances in bioartificial liver devices. *Hepatology*, 2001. **34**(3): p. 447-55.
88. Spray, D.C., et al., Proteoglycans and glycosaminoglycans induce gap junction synthesis and function in primary liver cultures. *J Cell Biol*, 1987. **105**(1): p. 541-51.
89. Ellis, A.J., et al., Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology*, 1996. **24**(6): p. 1446-51.
90. Mavri-Damelin, D., et al., Cells for bioartificial liver devices: the human hepatoma-derived cell line C3A produces urea but does not detoxify ammonia. *Biotechnol Bioeng*, 2008. **99**(3): p. 644-51.
91. Paradis, K., et al., Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. The XEN 111 Study Group. *Science*, 1999. **285**(5431): p. 1236-41.
92. Kobayashi, N., T. Okitsu, and N. Tanaka, Cell choice for bioartificial livers. *Keio J Med*, 2003. **52**(3): p. 151-7.
93. Thomson, J.A., et al., Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 1998. **282**(5391): p. 1145-7.

94. Rambhatla, L., et al., Generation of hepatocyte-like cells from human embryonic stem cells. *Cell Transplant*, 2003. **12**(1): p. 1-11.
95. Soto-Gutierrez, A., et al., Reversal of mouse hepatic failure using an implanted liver-assist device containing ES cell-derived hepatocytes. *Nat Biotechnol*, 2006. **24**(11): p. 1412-9.
96. Stadlbauer, V. and R. Jalan, Acute liver failure: liver support therapies. *Curr Opin Crit Care*, 2007. **13**(2): p. 215-21.
97. Demetriou, A.A., et al., Early clinical experience with a hybrid bioartificial liver. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1995. **208**: p. 111-7.
98. Watanabe, F.D., et al., Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. A phase I clinical trial. *Ann Surg*, 1997. **225**(5): p. 484-91; discussion 491-4.
99. Demetriou, A.A., et al., Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg*, 2004. **239**(5): p. 660-7; discussion 667-70.
100. Talbot, N.C., T.J. Caperna, and K.D. Wells, The PICM-19 cell line as an in vitro model of liver bile ductules: effects of cAMP inducers, biopeptides and pH. *Cells Tissues Organs*, 2002. **171**(2-3): p. 99-116.
101. Sussman, N.L., et al., Reversal of fulminant hepatic failure using an extracorporeal liver assist device. *Hepatology*, 1992. **16**(1): p. 60-5.
102. Gerlach, J., et al., Hybrid liver support system in a short term application on hepatectomized pigs. *Int J Artif Organs*, 1994. **17**(10): p. 549-53.
103. Sauer, I.M., et al., Clinical extracorporeal hybrid liver support--phase I study with primary porcine liver cells. *Xenotransplantation*, 2003. **10**(5): p. 460-9.

104. Sauer, I.M., et al., Primary human liver cells as source for modular extracorporeal liver support--a preliminary report. *Int J Artif Organs*, 2002. **25**(10): p. 1001-5.
105. Patzer, J.F., 2nd, et al., Novel bioartificial liver support system: preclinical evaluation. *Ann N Y Acad Sci*, 1999. **875**: p. 340-52.
106. Mazariegos, G.V., et al., Safety observations in phase I clinical evaluation of the Excorp Medical Bioartificial Liver Support System after the first four patients. *Asaio J*, 2001. **47**(5): p. 471-5.
107. Flendrig, L.M., et al., In vitro evaluation of a novel bioreactor based on an integral oxygenator and a spirally wound nonwoven polyester matrix for hepatocyte culture as small aggregates. *J Hepatol*, 1997. **26**(6): p. 1379-92.
108. van de Kerkhove, M.P., et al., Phase I clinical trial with the AMC-bioartificial liver. *Int J Artif Organs*, 2002. **25**(10): p. 950-9.
109. O'Grady, J.G., et al., Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*, 1989. **97**(2): p. 439-45.
110. Renner, E.L., How to decide when to list a patient with acute liver failure for liver transplantation? Clichy or King's College criteria, or something else? *J Hepatol*, 2007. **46**(4): p. 554-7.
111. Bailey, B., D.K. Amre, and P. Gaudreault, 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): p. 299-305.
112. Bernuau, J., et al., Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology*, 1986. **6**(4): p. 648-51.
113. Ikegami, T., et al., Auxiliary partial orthotopic liver transplantation from living donors. *Surgery*, 2002. **131**(1 Suppl): p. S205-10.

114. Lodge, J.P., et al., Emergency subtotal hepatectomy: a new concept for acetaminophen-induced acute liver failure: temporary hepatic support by auxiliary orthotopic liver transplantation enables long-term success. *Ann Surg*, 2008. **247**(2): p. 238-49.