**Hemodiafiltração venovenosa contínua como terapêutica eficaz nas descompensações graves de doenças metabólicas**

**Continuous venovenous hemodiafiltration as an effective therapy in severe metabolic decompensations of inborn errors of metabolism**

Vera Domingos Almeida1,3, Francisco Abecasis1, Ana Gaspar2, Leonor Boto1, Joana Rios1, Cristina Camilo1, Marisa Vieira1

1Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria (CHLN), Centro Académico de Medicina de Lisboa

2Unidade de Doenças Metabólicas, Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria (CHLN), Centro Académico de Medicina de Lisboa

3Serviço de Pediatria, Hospital do Espírito Santo de Évora, EPE

Lisboa, Portugal

Morada para correspondência: Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria (CHLN), Centro Académico de Medicina de Lisboa. Av. Prof. Egas Moniz, 1649-035 Lisboa

Mail para correspondência: veraldalmeida@gmail.com

Título para cabeçalho: Hemodiafiltração em doenças metabólicas

Tipo de artigo: Artigo Original

Contagem de palavras do texto: 2762; resumo: 253; abstract: 247

Número de tabelas: 1; Número de figuras: 4

Os autores declaram não haver conflito de interesse que possa constituir impedimento para a publicação deste artigo.

**Resumo**

**Introdução:** A hemodiafiltração venovenosa contínua é uma técnica de depuração exógena que pode ser utilizada no tratamento de doenças metabólicas. O objetivo deste estudo consistiu em avaliar a eficácia e complicações da técnica no tratamento de descompensações metabólicas em doentes com erros inatos do metabolismo.

**Métodos:** Revisão dos casos de utilização da hemodiafiltração nestes doentes, numa unidade de cuidados intensivos pediátricos ao longo de 10 anos.

**Resultados:** Foram realizadas 18 sessões de hemodiafiltração venovenosa contínua em 15 doentes (10 com leucinose, 5 com hiperamoniemia); 11 sessões em recém-nascidos. A técnica foi iniciada pela descompensação metabólica grave com alterações neurológicas, em 10/18 casos nas primeiras 6 horas de internamento. A mediana da duração da técnica foi de 18 horas, verificando-se uma redução significativa dos valores de leucina (1940🡪400 µmol/L) e de amónia (1433🡪255 µmol/L) (*p≤0,01*). Em 3 casos, a hemodiafiltração foi interrompida na sequência de complicações graves (coagulação intravascular disseminada e/ou instabilidade hemodinâmica). Dos 3 tipos de acesso vascular utilizados (jugular, femoral e umbilical), o jugular foi o que permitiu maior duração dos filtros (*p=0,002*). Em média o internamento durou 4,9 dias; os doentes necessitaram de ventilação invasiva em 13 episódios. A sobrevivência foi de 66,7%.

**Discussão:** Relatamos o sucesso da hemodiafiltração venovenosa contínua no tratamento das descompensações metabólicas agudas. A técnica foi muito eficaz na redução dos metabolitos tóxicos, mas a complexidade destes doentes e a possibilidade de complicações fatais demonstra a necessidade de seleção criteriosa dos doentes e experiência na sua execução. O acesso jugular é o ideal para realizar esta técnica.

**Palavras-chave**: Hemodiafiltração; Hiperamoniemia; Leucina; Leucinose; Erros inatos do metabolismo

**Abstract**

**Introduction:** Continuous venovenous hemodiafiltration is an extracorporeal depuration technique that can be used in the treatment of metabolic diseases. The aim of this study was to evaluate the efficacy and complications in the treatment of metabolic decompensation in patients with inborn errors of metabolism.

**Methods:** Review of the cases in which hemodiafiltration was used, in a pediatric intensive care unit, over 10 years.

**Results:** We performed 18 sessions of continuous venovenous hemodiafiltration in 15 patients (10 with maple syrup urine disease, 5 with hyperammonemia); 11 sessions in newborns. It was initiated because of severe metabolic decompensation with neurological signs, in 10/18 cases within the first 6 hours of hospitalization. The median technique duration was 18 hours; we found a significant reduction of leucine (1940🡪400 µmol/L) and ammonia values (1433🡪255 µmol/L) (*p≤0,01*). In 3 cases, hemodiafiltration was interrupted because of serious complications (disseminated intravascular coagulation and/or hemodynamic instability). Three types of vascular accesses (jugular, femoral and umbilical) were used. The first one allowed longer duration of the filters (*p=0,002*). The mean length of hospital stay was 4,9 days; patients required invasive ventilation in 13 episodes. The survival rate was 66,7%.

**Discussion:** We report the success of continuous venovenous hemodiafiltration in the treatment of acute metabolic decompensation. The technique was very effective reducing the toxic metabolites, but the complexity of these patients and the possibility of fatal complications demonstrates the need for careful selection of patients and experience in its implementation. Jugular access is the ideal for this technique.

**Keywords**: Hemodiafiltration; Hyperammonemia; Leucine; Maple syrup urine disease; Inborn errors of metabolism

**Introdução**

A maioria dos erros inatos do metabolismo (EIM) ou distúrbios metabólicos hereditários ocorrem por mutações de um único gene que codifica proteínas específicas, podendo resultar na alteração da estrutura primária da proteína ou da quantidade de proteína sintetizada com consequente ausência ou compromisso da sua função.1

Nas doenças de tipo intoxicação regista-se uma acumulação de metabolitos tóxicos a jusante do defeito enzimático que pode determinar lesões irreversíveis, sobretudo a nível do sistema nervoso central.

Nos doentes com concentrações muito elevadas destes metabolitos, a utilização de técnicas que permitam a sua rápida redução pode prevenir a instalação de lesões neurológicas permanentes e a mortalidade.2

Tanto a exsanguíneo-transfusão como a diálise peritoneal, a hemodiálise intermitente e as técnicas contínuas de substituição renal (TCSR) podem reduzir os níveis plasmáticos destes solutos de baixo peso molecular (exemplos: leucina, amónia); no entanto, nos dois primeiros métodos as taxas de depuração são baixas e muitas vezes são ultrapassadas pela rápida produção de metabolitos no doente catabólico.2 Nas técnicas intermitentes o alto fluxo do soluto e a perda de fluidos podem conduzir a complicações frequentes e por isso são, geralmente, pior toleradas. Nas TCSR o sangue circula lenta e continuamente por um circuito extracorporal através dum filtro com membranas de elevado coeficiente de filtração que permite, mediante um mecanismo de convecção (hemofiltração) e/ou difusão (hemodiálise), taxas elevadas de eliminação de solutos. O líquido e os solutos eliminados são repostos por uma solução com composição semelhante à do plasma para manter a homeostasia. A adição de um fluxo contracorrente de solução dialisante na câmara externa do dialisador permite a combinação das duas técnicas (hemodiafiltração) levando a um aumento da depuração de solutos de baixo peso molecular. Estas técnicas necessitam de um acesso vascular central que permita um fluxo sanguíneo adequado e anticoagulação (geralmente heparina ou citrato).3,4 Inicialmente usou-se um acesso arteriovenoso (fluxo de sangue impulsionado pelo gradiente entre a pressão arterial média e a pressão venosa). A partir da década de 1980 foi desenvolvida uma alternativa às técnicas arteriovenosas, a hemodiafiltração venovenosa contínua (HDFVVC),4 que gera fluxos de sangue mais elevados e mais constantes, sem risco de trombose ou hemorragia arteriais.

Esta técnica tem sido utilizada em casos de doença renal aguda, sépsis e intoxicações e, mais recentemente, no tratamento da descompensação aguda nos EIM, em adultos e em grupos etários pediátricos.5-9 No entanto, apresenta alguns riscos acrescidos em recém-nascidos (RN), nomeadamente a possibilidade de repercussão hemodinâmica e hipotermia pela quantidade de sangue no circuito extracorporal. O acesso venoso de duplo lúmen é dificultado pelo menor calibre dos vasos e a anticoagulação pode também conduzir a complicações graves. A aplicação desta técnica em RN é ainda mais restrita que nas restantes idades pediátricas.5,6

Neste artigo, pretende-se relatar a eficácia e os riscos da utilização da HDFVVC no tratamento agudo de recém-nascidos e crianças com doenças metabólicas descompensadas.

**Métodos**

Análise retrospetiva com revisão dos processos clínicos dos doentes com EIM internados numa unidade de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) e submetidos a HDFVVC, ao longo de 10 anos (2006-2015). As variáveis analisadas foram: idade, género, doença metabólica de base, data e idade de admissão, proveniência, duração do internamento, indicação para iniciar HDFVVC, necessidade de ventilação mecânica, tempo decorrido desde a admissão ao início da técnica, valor do metabolito no início e no final da HDFVVC, duração e razão de descontinuação da técnica, eficácia da técnica, número e duração dos filtros utilizados, calibre do cateter central utilizado, local do acesso vascular, tipo de anticoagulação utilizada, evolução clínica e complicações (clínicas e da técnica).

Como técnica de depuração exógena foi utilizado um aparelho de HDFVVC (Prismaflex® System, Baxter) (Fig. 1).

Para a recolha dos dados consultou-se o processo clínico informatizado de cada doente e o REUNIR-CIP (recolha uniformizada e nacional de informação relevante em cuidados intensivos pediátricos). As informações foram registadas numa base de dados utilizando o programa informático Microsoft Office Excel 2010®, no qual se realizou o estudo descritivo. Tratamento estatístico efetuado com programa SPSS 22.0®, comparando-se dados quantitativos através do teste *Kruskal-Wallis e* do teste *Wilcoxon signed-rank* para amostras emparelhadas. Apenas foram incluídos na análise estatística os casos em que os valores iniciais e finais estavam disponíveis. Aceitou-se como nível de significância um valor de *p*<0,05.

Este estudo teve parecer favorável da Comissão de Ética.

**Resultados**

População estudada

No período considerado 15 doentes com EIM (10 com leucinose e 5 com hiperamoniemia) foram submetidos a HDFVVC, dois dos quais necessitando de mais de uma sessão, o que perfaz um total de 18 sessões realizadas. Dez doentes eram do sexo feminino e onze eram recém-nascidos (Tabela 1).

A maioria foi transferida para a UCIP a partir de outros serviços/unidades do próprio hospital (10; 55,6%), sendo os restantes provenientes de outros hospitais. Um dos RN foi trazido pela família após notificação por rastreio neonatal compatível com leucinose. A média da duração do internamento foi de 4,9 ± 3,9 dias. Treze doentes tiveram necessidade de suporte ventilatório.

Sessões de HDFVVC

A indicação para HDFVVC foi baseada na clínica de descompensação metabólica grave com alterações neurológicas. Nem sempre estavam disponíveis os valores laboratoriais no momento desta decisão.

Entre a admissão dos doentes na UCIP e o início da técnica, decorreu uma mediana de 4,5 horas [Intervalo interquartil (IQR) 3-22,5]; em 10 sessões o procedimento foi iniciado nas primeiras 6 horas. Houve apenas um caso em que a HDFVVC foi iniciada no hospital de origem e posteriormente continuada na UCIP. A duração mediana de cada sessão foi de 18 horas [IQR 10,5-29].

Relativamente à eficácia, verificou-se uma redução rápida dos valores laboratoriais dos metabolitos em cada sessão, estatisticamente significativa tanto para a leucina (*p = 0,001*) (Fig. 2) como para a amónia (*p = 0,01*) (Fig. 3). A mediana do valor de amónia antes e depois da técnica foi, respetivamente, 1433 (IQR 1140-2446) e 255 (IQR 127-389) μmol/L. Nos doentes com leucinose a mediana inicial do valor de leucina foi de 1940 (IQR 1360-3625) μmol/L e final de 400 (IQR 223-784) μmol/L. A tabela 1 objetiva a melhoria significativa em todos os casos com valores documentados (15; 83,3%), incluindo em quatro dos seis óbitos ocorridos. Em 12 das 18 sessões suspendeu-se a HDFVVC por se observar melhoria clínica do doente, sete das quais em menos de 24 horas e o caso com maior duração foi de 38 horas. Nas restantes seis sessões, apesar da eficaz remoção dos metabolitos, os doentes morreram.

Em 16 dos 18 internamentos ocorreram complicações, clínicas e/ou técnicas (Tabela 1). As complicações clínicas mais frequentes foram: desequilíbrios iónicos (hipocalcemia e/ou hipocaliemia) em sete sessões, hemorragia e coagulação intravascular disseminada (CID) em cinco, instabilidade hemodinâmica em cinco, edema cerebral, hipertensão intracraniana, hiperglicemia e hipotermia em três. As complicações técnicas consistiram em: coagulação de filtro em sete sessões, aumento de pressão no acesso vascular de baixo calibre (femoral) em dois e exteriorização do cateter a nível umbilical em um caso. Aquando da coagulação do filtro houve necessidade de interrupção momentânea da técnica para substituição do mesmo em três. Nos restantes quatro, optou-se por não reiniciar HDFVVC por melhoria clínica.

Dos 18 internamentos em UCIP com doença metabólica e com indicação para realizar HDFVVC, seis culminaram na morte do doente, o que representa uma mortalidade de 33%. Destes, quatro eram RN e apresentavam hiperamoniemia. Os outros dois óbitos corresponderam a um lactente de 6 meses e uma criança de 9 anos, ambos com leucinose. Em três doentes a morte deveu-se a complicações hemorrágicas relacionadas com a técnica e com a doença de base (citrulinemia e acidúria metilmalónica); nos outros três deveu-se à evolução da doença com edema cerebral e hipertensão intracraniana refratária. Não houve óbitos nos dois últimos anos do estudo. A taxa de sobrevivência ao internamento foi de 66,7% (12/18).

Todos os doentes mantêm seguimento regular em consulta e, até à data, não se identificaram défices neurológicos *de novo* após a realização de HDFVVC.

Especificações técnicas

O número de filtros utilizados foi variável, com um mínimo de um filtro em 11 sessões e um máximo de cinco numa única sessão, perfazendo um total de 30 filtros nas 18 sessões. A média da duração do filtro foi de 16,8 ± 12,9 horas. O acesso vascular mais utilizado foi a veia jugular interna, com colocação percutânea ecoguiada, em 10 sessões (55,6%). Os acessos femoral e umbilical foram utilizados em seis e duas sessões respetivamente. Em nenhuma das sessões houve necessidade de mudar ou rever o local de acesso vascular. Tendo em conta o número total de filtros utilizados, observou-se que o acesso vascular a nível jugular foi o que permitiu maior duração do filtro e menos interrupções da técnica (*p = 0,002*) (Fig. 4). O cateter mais utilizado foi um cateter de duplo lúmen de calibre 6,5Fr (10; 55,6%).

O anticoagulante mais usado foi a heparina (12; 66,7%); em três destas sessões ocorreram complicações hemorrágicas graves. O citrato foi utilizado em seis doentes, em 2014 e 2015, associando-se a desequilíbrios iónicos sem repercussão clínica. Não houve complicações hemorrágicas nestes doentes.

**Discussão**

Os mecanismos fisiopatológicos das descompensações metabólicas e das lesões neurológicas não são totalmente conhecidos. Zinnanti *et al*10 demonstraram que a rápida acumulação cerebral de leucina desloca outros aminoácidos essenciais, conduzindo à depleção de neurotransmissores e à interrupção do crescimento e desenvolvimento normal do cérebro. A hiperamoniemia interfere definitiva e invariavelmente em inúmeras funções a nível do sistema nervoso central, como no metabolismo energético e no funcionamento mitocondrial, na função dos astrócitos e nos sistemas de alguns neurotransmissores. Pelo exposto se constata a premência da redução tão rápida quanto possível dos metabolitos neurotóxicos (nomeadamente amónia e leucina) nas descompensações dos EIM.

Os avanços de conhecimento e terapêuticas nos EIM têm sido muito significativos nos últimos anos. As técnicas de depuração exógena, não constituindo alternativas curativas, influenciam significativamente a morbilidade e mortalidade destes doentes.11 O desenvolvimento de novos métodos de tratamento tem evidenciado cada vez mais a importância do diagnóstico precoce, nomeadamente através do rastreio neonatal alargado, permitindo antecipar intervenções terapêuticas que instituídas atempadamente são mais eficazes.11

A HDFVVC tem sido utilizada como tratamento de substituição renal em variadas situações que cursam com doença renal aguda, apresentando vantagens em relação às técnicas de diálise convencional.6,12 Alguns autores defendem ser a técnica ideal para a depuração aguda de metabolitos tóxicos no tratamento das crises metabólicas associadas a EIM, evitando lesões irreversíveis do sistema nervoso central.7,12 Alguns estudos publicados têm reportado a hemofiltração venovenosa contínua como útil neste tipo de patologia, embora a maioria inclua amostras pequenas ou se reportem a casos clínicos isolados.2, 5-9, 13-15

De acordo com a pesquisa bibliográfica efetuada, a série de 15 doentes e 18 sessões descrita neste estudo é a maior série publicada até ao momento sobre a eficácia da HDFVVC no tratamento da descompensação metabólica dos EIM. Observou-se uma redução rápida e significativa dos metabolitos potencialmente neurotóxicos. A melhoria clínica foi decisiva para a suspensão da técnica precedendo, algumas vezes, a decisão baseada na resolução laboratorial. Durante a realização da técnica assistiu-se a resolução das convulsões e reversão progressiva do coma. Mesmo em doentes com níveis laboratoriais metabólicos ainda elevados foi decidido não retomar a HDFVVC com base na evolução clínica favorável.

Como qualquer técnica extracorporal, a HDFVVC comporta um risco importante de infeção e de hemorragia. Nos nossos 15 doentes não se verificou qualquer infeção inerente ao procedimento invasivo, tal como descrito por Thompson *et al*15. Nesse estudo, com apenas dois doentes, a hemorragia ocorreu apenas no local de cateterização e foi facilmente controlada com compressão. No nosso estudo, indo mais ao encontro de Falk *et al*,2 ocorreram algumas complicações hemorrágicas e hemodinâmicas graves em três doentes que acabaram por falecer.

A taxa de mortalidade de 33% é elevada e em metade dos casos será devida à gravidade prévia da doença, com marcadores bioquímicos de descompensação metabólica iniciais muito elevados e/ou maior potencial para CID determinado pela patologia de base. De referir que dos 5 recém-nascidos com hiperamoniemia, 4 morreram. Todos eles tinham alterações neurológicas graves à admissão como convulsões ou coma. Adicionalmente, alguns destes doentes foram transferidos para a UCIP numa fase já avançada da descompensação, atrasando-se assim o início da técnica. Salienta-se que, mesmo com este atraso e após a admissão na UCIP, os doentes foram rapidamente submetidos à depuração exógena e que a taxa de sobrevivência global ao internamento foi elevada tendo em conta o mau prognóstico destas situações (66,7%), semelhante ao reportado por Westrope *et al*,14 onde a taxa de sobrevivência ao internamento numa UCIP foi de 64%. Verificou-se que nos últimos 2 anos, nas 6 sessões realizadas em 6 doentes, não ocorreram complicações major nem óbitos. Talvez um reconhecimento e referenciação mais precoces destes doentes expliquem estes resultados favoráveis em 2014 e 2015. Foi também nestes anos que se utilizou o citrato como anticoagulante do circuito, que parece ser uma forma mais segura de anticoagulação e é proposta por alguns autores como primeira linha nas técnicas de substituição renal.16,17 É importante salientar a principal diferença entre estes dois métodos de anticoagulação. No caso da heparina o doente fica anticoagulado durante todo o tempo em que decorre a técnica (anticoagulação sistémica). Com o citrato o sangue é anticoagulado apenas no circuito da HDFVVC pela infusão direta de citrato (anticoagulação local); simultaneamente é infundido cálcio no doente de modo a neutralizar o efeito do citrato, mantendo o doente com coagulação normal. A escolha de anticoagulante deve ainda ter em conta a doença subjacente. O uso de heparina tem riscos acrescidos quando já existe predisposição subjacente para hemorragia. O citrato, metabolizado no fígado, pode representar um risco para os doentes com função hepática deficiente, podendo conduzir a hipocalcemia, tal como se observou em alguns doentes do nosso estudo.

O acesso vascular a nível jugular foi o mais utilizado e mostrou ser o mais eficaz para a realização da técnica ao permitir maior duração do filtro e do circuito e um consequente menor número de interrupções da técnica. Embora a diferença significativa entre tipos de acesso deva ser interpretada com cuidado, pelo reduzido tamanho da amostra, a experiência dos autores com este acesso tem sido extremamente favorável.

Os doentes sobreviveram sem desenvolver défices neurológicos *de novo*. Alguns apresentavam já atraso do desenvolvimento psicomotor (DPM) prévio a este internamento e no seguimento feito em ambulatório desde o internamento não parece haver agravamento. Nos restantes doentes, cujas sessões de HDFVVC foram realizadas no período neonatal, o tempo de seguimento é ainda curto para se elaborar uma extensa avaliação do DPM. Até ao momento da preparação deste manuscrito o seu DPM era adequado à idade.

O diagnóstico precoce e o tratamento atempado e rigoroso na fase aguda dos EIM são condições essenciais à obtenção de um desenvolvimento intelectual normal.18 É mandatório incluir estas doenças na lista de diagnósticos diferenciais em simultâneo com outras doenças mais frequentes. Este raciocínio, sendo importante em qualquer idade, é crucial no RN, devendo ser colhidas e enviadas amostras de sangue e urina para laboratório especializado com a maior brevidade possível, solicitando urgência nos resultados. A terapêutica da fase aguda deve ser iniciada de imediato após as colheitas, com o duplo objetivo de eliminar os metabolitos tóxicos e evitar ou reverter o catabolismo. Os doentes devem ser referenciados o mais precocemente possível para um Centro de Referência em Doenças Hereditárias do Metabolismo e com experiência técnico-científica comprovada na realização de HDFVVC. Este contacto deve ser feito sempre que exista um elevado índice de suspeição de erro inato do metabolismo, mesmo na ausência de confirmação laboratorial, uma vez que o início precoce da técnica é fundamental para melhorar o prognóstico.

As limitações deste estudo são: 1) dados observacionais e retrospetivos; 2) dimensão da amostra; 3) ausência de níveis intermédios de metabolitos em todos os doentes para poder avaliar a eficácia da técnica ao longo da sua duração.

Em conclusão, este estudo demonstra que a HDFVVC constitui um método eficaz para o tratamento de RN e crianças com descompensação metabólica associada a EIM. Esta técnica não é isenta de riscos e pode conduzir a complicações potencialmente fatais. A sua realização por profissionais de saúde experientes no seu uso e aplicação permite aumentar a segurança.

A intenção dos autores ao reportar a experiência positiva de um centro especializado em HDFVVC, é alertar para a importância da referenciação precoce destes doentes para um centro que tenha simultaneamente experiência em doenças metabólicas e capacidade de aplicação desta técnica.

O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

* A hemodiafiltração venovenosa contínua é uma técnica eficaz na depuração de metabolitos tóxicos em contexto de descompensação metabólica grave associada a erros inatos do metabolismo.
* Esta técnica pode ser utilizada em todos os grupos etários pediátricos, incluindo recém-nascidos.
* O acesso jugular é o ideal na execução da hemodiafiltração venovenosa contínua.

Estudo apresentado a 22 de outubro de 2015 no 16º Congresso Nacional de Pediatria. Merecedor do Prémio de Pediatria Pfizer Vaccines/SPP – 3 melhores estudos apresentados

**Referências:**

1. Rezvani I, Rezvani GA. An Approach to Inborn Errors of Metabolism. In: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor N, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier - Health Sciences Division; 2015. p.634

2. Falk MC, Knight JE, Roy LP, Wilcken B, Schelle DN, O'Connelle AJ, et al. Continuous venovenous haemofiltration in the acute treatment of inborn errors of metabolismo. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:330-3

3. Technical aspects of hemodiafiltration [consultado em março de 2016]. Disponível em http://www.uptodate.com/contents/technical-aspects-of-hemodiafiltration

4. Continuous venovenous hemodiafiltration: Technical considerations [consultado em março de 2016]. Disponível em http://www.uptodate.com/contents/continuous-venovenous-hemodiafiltration-technical-considerations

5. Tugcu AU, Kantar A, Abbasoglu A, Ecevit A, Tarcan A, Baskin E. Experience with continuous venovenous hemodiaﬁltration in four newborns: A case series and review of the literature. *Hemodial Int* 2014; doi:10.1111/hdi.12234

6. Shiga H, Hirasawa H, Oda S, Matsuda K, Ueno H, Nakamura M. Continuous hemodiaﬁltration in pediatric critical care patients. *Ther Apher Dial* 2004; 8:390-7

7. Demirkol D, Şık G, Topal N, Çıtak A, Zeybek Ç, Tüten A, et al. Continuous Venovenous Hemodiafiltration in the Treatment of Maple Syrup Urine Disease. *Blood Purif* 2016; 42:27-32

8. Jouvet P, Poggi F, Rabier D, Michel JL, Hubert P, Sposito M, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration in the acute phase of neonatal maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20:463-72

9. Kornecki A, Tauman R, Lubetzki R, Sivan Y. Continuous renal replacement therapy for non-renal indications: experience in children. *Isr Med Assoc J* 2002; 4:345-8

10. Zinnanti WJ, Lazovic J, Griffin K, Skvorak KJ, Paul HS, Homanics GE, et al. Dual mechanism of brain injury and novel treatment strategy in maple syrup urine disease. Brain 2009; 132:903-18

11. Schwartz IV, Moura de Souza CF, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr (RioJ)* 2008; 84:S8-19

12. Silva ES, Mota C, Ferreira P, Araújo R, Vilarinho A, Pereira E. Hemodiafiltração Venovenosa Contínua na Criança (A Propósito de Um Caso Clínico). *Acta Pediatr Port* 1996; 27: 619-21

13. Lai Y, Huang H, Tsai I, Tsau Y. High-Volume Continuous Venovenous Hemofiltration as an Effective Therapy for Acute Management of Inborn Errors of Metabolism in Young Children. *Blood Purif* 2007; 25:303-8

14. Westrope C, Morris K, Burford D, Morrison G. Continuous hemofiltration in the control of neonatal hyperammonemia: a 10-year experience. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1725-30

15. Thompson GN, Butt WW, Shann FA, Kirby DM, Henning RD, Howells DW, et al. Continuous venovenous hemofiltration in the management of acute decompensation in inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 1991; 118:879-84

16. Carcillo JA. Multiple Organ System Extracorporeal Support in Critically Ill Children. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 617-46

17. Oudemans-van Straaten HM. Citrate for continuous renal replacement therapy: safer, better and cheaper. *Crit Care*. 2014; 18:661

18. Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Tavares de Almeida I, Silveira C. Doenças dos aminoácidos de cadeia ramificada. Acta Med Port 1998; 11: 659-65

Tabela 1. Caracterização da população e da técnica aplicada

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Doentes (*n*) | Ano | Doença metabólica | Idade na admissão | Indicação para iniciar HDFVVC | Tempo decorrido até início da HDFVVC (h) | Duração de cada sessão (h) | Metabolito | Valor do metabolito antes do início da técnica (μmol/L) | Valor do metabolito no final da técnica (μmol/L) | Evolução | Complicações\* |
| 1 | **2006** | Acidúria argininosuccínica | 5 d | Coma | 7 | 16 | Amónia | 1192 | 30 | Melhoria | 1 |
| 2 | **2009** | Citopatia mitocondrial | 2 d | Convulsões, coma | 3 | 72 | 4758 | 505 | Óbito | 1, 2 |
| 3 | **2012** | Citrulinemia | 2 d | Convulsões | 3 | 5 | 1994 | - ‡ | Óbito | 1 |
| 4 | **2012** | *Hiperamoniemia*† | 4 d | Coma | 2 | 48 | 1675 | 350 | Óbito | 1 |
| 5 | **2013** | Acidúria metilmalónica | 5 d | Coma | 15 | 19 | 984 | 159 | Óbito | 1 |
| 6 | **2008** | Leucinose | 9 a | Vómitos, desidratação, prostração e discurso arrastado | 2 | 11 | Leucina | - ‡ | - ‡ | Óbito | 1 |
| 7 | **2009** | 16 a | Discurso incoerente, disartria, ataxia e dismetria | 21 | 26 | 1410 | 365 | Melhoria | 2 |
| 8 | **2009** | 14 d | Prostração, hipertensão intracraniana, convulsão | 4 | 14 | 1940 | 800 | Melhoria | 2 |
| **2010** | 6 m | Deterioração do estado de consciência | 14 | 19 | 1100 | 564 | Óbito | 1, 2 |
| 9 | **2009** | 4 a | Deterioração do estado de consciência | 5 | 10 | 1320 | 768 | Melhoria | 2 |
| **2010** | 5 a | Deterioração do estado de consciência, convulsões | 24 | 8 | 1400 | 902 | Melhoria | 2 |
| **2010** | 5 a | Deterioração do estado de consciência, convulsões | 3 | 30 | 3990 | 29,9 | Melhoria | 1 |
| 10 | **2014** | 6 d | Deterioração do estado de consciência, convulsões | 33 | 28 | 4000 | 400 | Melhoria | 1 |
| 11 | **2014** | 11 d | Convulsões | 96 | 17 | 3400 | 300 | Melhoria | 2 |
| 12 | **2014** | 13 d | Coma | 3 | 15 | 3850 | 1000 | Melhoria | 1 |
| 13 | **2015** | 7 d | Deterioração do estado de consciência, clónus | 3 | 8 | 1400 | - ‡ | Melhoria | 2 |
| 15 | **2015** | 7 d | Convulsões, coma | 4 | 28 | 3000 | 119 | Melhoria | Ø |
| 16 | **2015** | 2 a | Coma | 43 | 38 | 900 | 145 | Melhoria | Ø |

\*1 – complicações clínicas, 2 – complicações técnicas, Ø – sem complicações; †doente 4 sem diagnóstico conhecido; ‡valor desconhecido; §h – horas; d – dias; m – meses; a – anos;



Figura 1. Aparelho de hemodiafiltração venovenosa contínua (Prismaflex® System, Baxter), conectado a um recém-nascido

Figura 2. *Box-plot* com valores de leucina no início e no final da sessão de hemodiafiltração venovenosa contínua

Figura 3. *Box-plot* com valores de amónia no início e no final da sessão de hemodiafiltração venovenosa contínua

Figura 4. *Box-plot* representativo da duração dos filtros segundo o local de acesso vascular utilizado