

# Hemodiafiltração venovenosa contínua nas descompensações graves de doenças metabólicas

## Continuous venovenous Haemodiafiltration in severe metabolic decompensations of inborn errors of metabolism

Vera Domingos Almeida<sup>1,2</sup>, Francisco Abecasis<sup>1</sup>, Ana Gaspar<sup>3</sup>, Leonor Boto<sup>1</sup>, Joana Rios<sup>1</sup>, Cristina Camilo<sup>1</sup>, Marisa Vieira<sup>1</sup>

1. Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

2. Serviço de Pediatria, Hospital do Espírito Santo de Évora, Évora, Portugal

3. Unidade de Doenças Metabólicas, Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

Acta Pediatr Port 2017;48:236-43

### 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 efetividade 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 leucínose, cinco com hiperamoníemia); 11 sessões em recém-nascidos. A técnica foi iniciada pela descompensação metabólica grave com alterações neurológicas, em 10/18 casos, nas primeiras seis horas de internamento. A mediana da duração da técnica foi de 18 horas, verificando-se uma redução significativa dos valores de leucina (1940  $\mu\text{mol/L}$  para 400  $\mu\text{mol/L}$ ) e de amónia (1433  $\mu\text{mol/L}$  para 255  $\mu\text{mol/L}$ ) ( $p \leq 0,01$ ). Em três casos, a hemodiafiltração foi interrompida na sequência de complicações hemorrágicas graves. Dos três 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:** Relata-se o sucesso da hemodiafiltração venovenosa contínua no tratamento das descompensações metabólicas agudas. A técnica foi muito efetiva 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 parece ser o ideal para realizar esta técnica.

**Palavras-chave:** Cetoacidúria de Cadeia Ramificada/tratamento; Criança; Erros Inatos do Metabolismo/tratamento; Hemodiafiltração; Hiperamoníemia/tratamento; Recém-Nascido

### Abstract

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

**Methods:** Cases in which haemodiafiltration was used in a paediatric intensive care unit over 10 years were reviewed.

**Results:** We performed 18 sessions of continuous venovenous haemodiafiltration in 15 patients (10 with maple syrup urine disease, five with hyperammonaemia); 11 of the sessions were in newborns. The technique was initiated because of severe metabolic decompensation with neurological signs in 10/18 cases, within the first six hours of hospitalization. The median technique duration was 18 hours. There was a significant reduction in levels of leucine (1940  $\mu\text{mol/l}$  to 400  $\mu\text{mol/l}$ ) and ammonia

values (1433  $\mu\text{mol/l}$  to 255  $\mu\text{mol/l}$ ) ( $p \leq 0.01$ ). In three cases, haemodiafiltration was suspended because of serious bleeding complications. Three types of vascular access (jugular, femoral and umbilical) were used. Jugular access resulted in longer filter life ( $p = 0.002$ ). The mean length of hospital stay was 4.9 days; patients required invasive ventilation in 13 episodes. The survival rate was 66.7%.

**Discussion:** The success of continuous venovenous haemodiafiltration in the treatment of acute metabolic decompensation is reported. The technique was very effective in reducing toxic metabolites, but the complexity of these patients and the possibility of fatal complications demonstrates the need for careful patient selection and experience in implementation. Jugular access appears to be best for this technique.

**Keywords:** Child; Haemodiafiltration; Hyperammonaemia/therapy; Inborn Errors of Metabolism/therapy; Infant, Newborn; Maple Syrup Urine Disease/therapy

## Introdução

A maioria dos erros inatos do metabolismo (EIM) ou distúrbios metabólicos hereditários ocorre 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.<sup>1</sup> Nas doenças de tipo intoxicação regista-se uma acumulação de metabolitos tóxicos a montante do defeito enzimático, que pode determinar lesões irreversíveis, sobretudo a nível do sistema nervoso central.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

Tanto a exsanguíneo-transfusão como a diálise peritoneal, a hemodiálise intermitente e as técnicas contínuas de substituição renal podem reduzir os níveis plasmáticos destes solutos de baixo peso molecular (por exemplo, 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.<sup>2</sup> 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 técnicas contínuas de substituição renal o sangue circula lenta e continuamente por um circuito extracorporeal através de um 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).<sup>3,4</sup> 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), que gera fluxos de sangue mais elevados e mais constantes, sem risco de trombose ou hemorragia arteriais.<sup>4</sup>

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.<sup>5-9</sup> Existem alguns riscos acrescidos em recém-nascidos (RN), nomeadamente a possibilidade de repercussão hemodinâmica e hipotermia pela quantidade de sangue no circuito extracorporeal. No entanto, tem sido cada vez mais utilizada neste grupo etário.<sup>5</sup> 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 do que nas restantes idades pediátricas.<sup>5,6</sup> Neste trabalho relata-se a efetividade e os riscos da utilização da HDFVVC no tratamento agudo de recém-nascidos e crianças com doenças metabólicas descompensadas.

## Métodos

Estudo observacional, longitudinal e retrospectivo, realizado através da colheita de dados 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 a 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, efetividade 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 com capacidade para realizar 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. O tratamento estatístico foi efetuado com programa SPSS 22.0®, comparando-se dados quantitativos através do teste de Kruskal-Wallis e do teste de Wilcoxon *signed-rank* para amostras emparelhadas. Apenas foram incluídos na análise estatística os casos em que os valores iniciais e finais estavam disponíveis. Foi considerado um nível de significância de 0,05.



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

## Resultados

### População estudada

No período considerado, 15 doentes com EIM (10 com leucínose e cinco com hiperamoniemia – um com acidúria argininosuccínica, um com citopatia mitocondrial, um com acidúria metilmalónica, um com citrulinemia, um sem diagnóstico conhecido) foram submetidos a HDFVVC, dois dos quais necessitaram de mais de uma sessão, o que fez 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 (10/18; 55,6%), sendo os restantes provenientes de outros hospitais. Um dos RN foi trazido pela família após notificação por rastreio neonatal compatível com leucínose. A mediana da duração do internamento foi de dois dias com um intervalo interquartil (IQR) de 2,25-6,5 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 (IQR 3-22,5 horas). Em 10 sessões o procedimento foi iniciado nas primeiras seis horas. Houve um caso em que a HDFVVC foi iniciada no hospital de origem e posteriormente continuada na UCIP. A mediana da duração do tratamento foi de 18 horas (IQR 10,5-29 horas).

Relativamente à efetividade, verificou-se uma redução 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  $\mu\text{mol/L}$  (IQR 1140-2446  $\mu\text{mol/L}$ ) e 255  $\mu\text{mol/L}$  (IQR 127-389  $\mu\text{mol/L}$ ). Nos doentes com leucínose a mediana inicial do valor de leucina foi de 1940  $\mu\text{mol/L}$  (IQR 1360-3625  $\mu\text{mol/L}$ ) e final de 400  $\mu\text{mol/L}$  (IQR 223-784  $\mu\text{mol/L}$ ). A Tabela 1 objetiva a melhoria significativa em todos os casos com valores documentados (15/18; 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 remoção efetiva dos metabolitos, os doentes faleceram.

Em 16/18 internamentos ocorreram complicações, clínicas e/ou técnicas (Tabela 1). As complicações clínicas mais frequentes foram desequilíbrios iónicos (hipocalcemia e/ou hipocaliemia), hemorragia e coagulação intravascular disseminada (CID), instabilidade hemodinâmica, edema cerebral, hipertensão intracraniana, hiperglicemia e hipotermia. As complicações técnicas consistiram em coagulação de filtro, aumento de pressão no acesso vascular de baixo calibre (femoral) e exteriorização do cateter a nível umbilical.

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 leucínose. 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  $16,8 \pm 12,9$  horas.

Tabela 1. Caracterização da população e da técnica aplicada

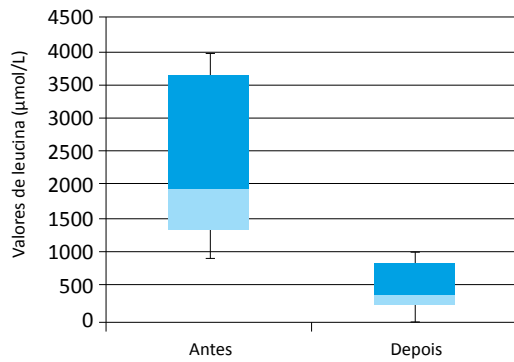
Doentes	Ano	Doença metabólica	Idade na admissão	Indicação para iniciar HDFVVC	Tempo decorrido até início da HDFVVC (h)	Duração de cada sessão (h)	Metabolito	Valor do metabolito antes do início da técnica (µmol/L)	Valor do metabolito no final da técnica (µmol/L)	Evolução	Complicações*
1	2006	Acidúria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

a - anos; d - dias; h - horas; HDFVVC - hemodiafiltração venovenosa contínua; m - meses.

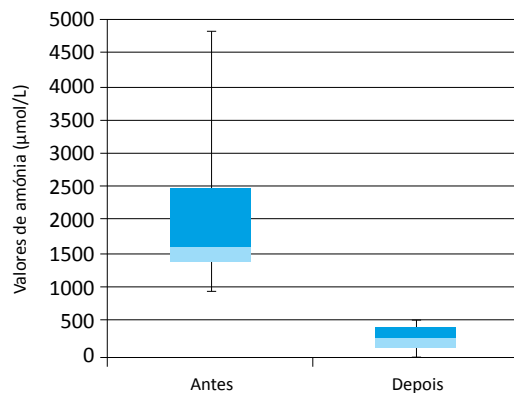
\* 1 - complicações clínicas; 2 - complicações técnicas; ∅ - sem complicações.

<sup>†</sup> Doente 4 sem diagnóstico conhecido.

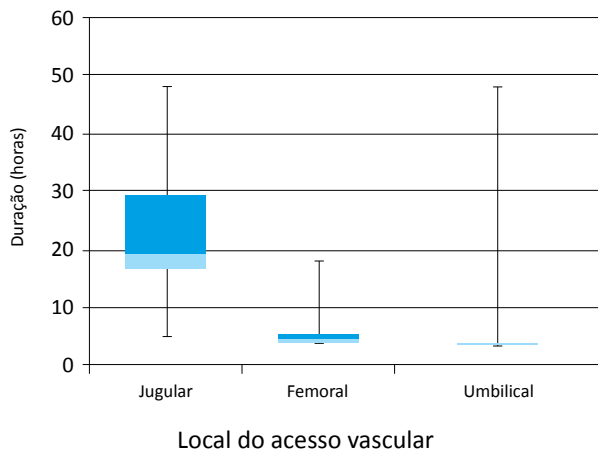
<sup>††</sup> Valor desconhecido.



**Figura 2.** Valores de leucina no início e no final da sessão de hemodiafiltração venovenosa contínua (n = 11).



**Figura 3.** Valores de amônia no início (n = 5) e no final (n = 4) da sessão de hemodiafiltração venovenosa contínua.



**Figura 4.** Duração dos filtros segundo o local de acesso vascular utilizado (n = 30; 11 a nível jugular, 12 a nível femoral e sete a nível umbilical).

O acesso vascular mais utilizado foi a veia jugular interna, com colocação percutânea ecoguiada, em 10 sessões (10/18; 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 de filtros utilizados (11, 12 e sete a nível jugular, femoral e umbilical, respetivamente), a mediana da duração para cada acesso foi: jugular 19 horas, femoral 4,75 horas, umbilical 4 horas ( $p = 0,002$ ) (Fig. 4). O acesso vascular a nível jugular permitiu maior duração do filtro e menos interrupções da técnica. O cateter mais utilizado foi um cateter de duplo lúmen de calibre 6,5 Fr (10/18; 55,6%).

O anticoagulante mais usado foi a heparina (12/18; 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.<sup>10</sup> Foi demonstrado 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.<sup>10</sup> Os valores normais de leucina sérica variam entre 80 e 200 µmol/L.<sup>7</sup> Valores de leucina superiores a 1000 µmol/L de forma sistemática relacionam-se com desenvolvimento intelectual negativo. A depuração exógena torna-se primordial na presença de clínica neurológica grave, deterioração clínica, valores de leucina superiores a 1500 µmol/L e/ou falência do tratamento nutricional.<sup>11</sup>

A hiperamoniemia, definida como um valor de amónia superior 150 µmol/L no período neonatal e superior a 80 µmol/L nos restantes grupos etários pediátricos, 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. Valores de amónia superiores a 300 µmol/L causam encefalopatia aguda e coma, pelo que a sua redução é uma emergência médica.<sup>12</sup>

Pelo exposto se constata a premência da redução tão rápida quanto possível dos metabolitos neurotóxicos (nomeadamente amónia e leucina) nas descompensações dos EIM, de forma a prevenir lesões cerebrais irreversíveis. 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 morbidade e mortalidade destes doentes.<sup>12</sup> 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.<sup>12</sup>

A seleção da modalidade de substituição renal normalmente reflete a experiência e a disponibilidade da unidade e deve ter em conta os prós e contras de cada técnica, aplicados a cada doente. A diálise peritoneal apresenta algumas vantagens como facilidade de execução, alterações hemodinâmicas mínimas e segurança em indivíduos com tendência para complicações hemorrágicas por não necessitar de anticoagulante. No entanto, a drenagem é lenta, pouco precisa e de baixa eficácia, e pode conduzir a complicações graves como compromisso respiratório e peritonite.<sup>13</sup> Por outro lado, 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, como rápida depuração de eletrólitos e solutos, rápido controlo do equilíbrio ácido-base, balanço controlado de líquidos (permitindo a administração de fluidos), maior tolerância em doentes instáveis e facilidade de utilização em cuidados intensivos.<sup>6,13,14</sup> Para alguns autores esta parece 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.<sup>7,14</sup> 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.<sup>2, 5-9,15-17</sup>

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 efetividade 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, uma vez que a análise só é realizada em horário normal de trabalho. Durante a realização da técnica assistiu-se à 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 extracorporeal, a HDFVVC comporta um risco importante de infeção e de hemorragia.

Nos 15 doentes em causa não se verificou qualquer infeção inerente ao procedimento invasivo, tal como descrito por outros autores.<sup>17</sup> No estudo destes autores, com apenas dois doentes, a hemorragia ocorreu apenas no local de cateterização e foi facilmente controlada com compressão. No presente estudo, ocorreram algumas complicações hemorrágicas e hemodinâmicas graves em três doentes que acabaram por falecer, como também reportado noutros trabalhos.<sup>2</sup>

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 cinco recém-nascidos com hiperamoníemia, quatro faleceram. Todos eles tinham alterações neurológicas graves na admissão, como convulsões ou coma.

Alguns doentes foram transferidos para a UCIP numa fase 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 outros autores,<sup>16</sup> que referem uma taxa de sobrevivência ao internamento numa UCIP de 64%. Verificou-se que nos últimos dois anos, nas seis sessões realizadas em seis doentes, não ocorreram complicações *major* nem óbitos. Um reconhecimento e referenciação mais precoces destes doentes e uma maior experiência da equipa podem explicar 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.<sup>18,19</sup> 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, representa um risco para doentes com função hepática deficiente, podendo conduzir a hipocalcemia.<sup>19</sup> No presente estudo houve casos de hemorragia e hipocalcemia, sendo que os primeiros

foram mais graves. Uma vez que as doenças metabólicas podem cursar com insuficiência hepática e coagulopatia, é necessário um cuidado extremo na abordagem destes doentes.

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 conseqüente 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 atraso do desenvolvimento psicomotor 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. No entanto, com um período de seguimento mínimo de seis meses o seu desenvolvimento psicomotor 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.<sup>20</sup> 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 incluem a utilização de dados observacionais e retrospectivos, a dimensão da amostra e a ausência de níveis intermédios de metabolitos em todos os doentes para poder avaliar a efetividade da técnica ao longo da sua duração.

Em conclusão, este estudo demonstra que a HDFVVC constitui um método efetivo 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 referência 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 efetiva 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 parece ser o ideal na realização da hemodiafiltração venovenosa contínua.

#### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

#### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

#### Apresentações e Prémios

Estudo apresentado no 16º Congresso Nacional de Pediatria, realizado outubro de 2015 e galardoado com o Prémio de Pediatria Pfizer Vaccines / Sociedade Portuguesa de Pediatria para os três melhores estudos apresentados.

#### Correspondência

Vera Domingos Almeida  
veraldalmeida@gmail.com  
Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Académico de Medicina de Lisboa.  
Av. Prof. Egas Moniz, 1649-035 Lisboa, Portugal

**Recebido:** 24/06/2016

**Aceite:** 18/12/2016

## 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. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p.634-6.
2. Falk MC, Knight JE, Roy LP, Wilcken B, Schelle DN, O'Connell AJ, et al. Continuous venovenous haemofiltration in the acute treatment of inborn errors of metabolism. *Pediatr Nephrol* 1994;8:330-3.
3. Tattersall J, Blankestijn PJ. Technical aspects of hemodiafiltration [consultado em 31 de março de 2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
4. Palevsky PM Continuous venovenous hemodiafiltration: Technical considerations [consultado em 31 de março de 2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
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* 2015;19:E59-62.
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, Şik G, Topal N, Çitak 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. Jouvét 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 Inher 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. Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas. Consenso para o tratamento nutricional da leucínose. *Acta Pediatr Port* 2007;38:120-8.
12. Schwartz IV, Souza CF, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 2008;84:S8-19.
13. George J, Varma S, Kumar S, Thomas J, Gopi S, Pisharody R. Comparing continuous venovenous hemodiafiltration and peritoneal dialysis in critically ill patients with acute kidney injury: A pilot study. *Perit Dial Int* 2011;31:422-9.
14. 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.
15. Lai Y, Huang H, Tsai I, Tsau YK. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Carcillo JA. Multiple organ system extracorporeal support in critically ill children. *Pediatr Clin N Am* 2008;55:617-46.
19. Oudemans-van Straaten H. Citrate for continuous renal replacement therapy: Safer, better and cheaper. *Crit Care* 2014;18:661.
20. Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, de Almeida IT, Silveira C. Doenças dos aminoácidos de cadeia ramificada. *Acta Med Port* 1998;11:659-65.