

# IMPORTÂNCIA DA HEMORRAGIA DIGESTIVA NOS DOENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE

CARLOS OLIVEIRA, JOÃO M. FRAZÃO, CARLOS PIRES, JOÃO G. SILVA, FERNANDO CARRERA

Centro Médico Nacional. Lisboa.

## RESUMO

A hemorragia digestiva (HMDG) é uma complicação frequente nos doentes com Insuficiência Renal Crónica (IRC) em hemodiálise iterativa (HD). Propusemo-nos estudar retrospectivamente os internamentos hospitalares (IH) em 301 doentes, com média de idades de  $57.4 \pm 14.2$  anos (17 a 87), tempo médio de HD de  $58.3 \pm 44.9$  meses, 166 do sexo masculino e 135 do sexo feminino, que se encontravam em HD numa mesma Unidade em Janeiro de 1990, com o objectivo de avaliar a importância das HMDG. Da análise dos resultados verificámos 169 internamentos hospitalares, sendo as doenças infecciosas a principal causa com 37 internamentos (21.9%), seguindo-se a patologia digestiva com 34 internamentos (20.1%), dos quais 23 (13.6%) por HMDG (19 com HMDG Alta; 4 com HMDG Baixa). Os episódios de HMDG Alta tiveram as seguintes etiologias: Úlcera Péptica=9. Gastrite e ou Duodenite erosivas=7, Angiodisplasia=1, Mallory Weiss=1, desconhecida=1. As HMDG Baixas foram atribuídas a: Angiodisplasia do cólon=3 e Neoplasia da Sigmoidoideia=1. A ingestão de anti-inflamatórios não esteróides correlacionou-se positivamente ( $p < 0.01$ ) com HMDG Alta por Gastrite e ou Duodenite erosivas. A terapêutica cirúrgica foi necessária em 8 episódios, dos quais 7 eram por úlcera péptica. Verificou-se assim que a hemorragia digestiva é uma causa importante de morbilidade nos doentes insuficientes renais crónicos em hemodiálise iterativa. A Úlcera Péptica e a gastrite/Duodenite erosivas foram as causas mais frequentes de HMDG na população estudada, relacionando-se esta última com a ingestão de anti-inflamatórios não esteróides. A Angiodisplasia do cólon foi a causa mais importante de HMDG Baixa.

## SUMMARY

### Gastrointestinal bleeding in chronic hemodialysis patients

Gastrointestinal Bleeding (GIB) is a complication in patients with Chronic Renal Failure (CRF) on regular hemodialysis (HD). To analyse the importance of GIB we studied, retrospectively, the causes of hospitalization in 301 patients, all on HD in the same Unit in January 1990. The average age was  $57.4 \pm 14.2$  years (17 to 87), time on HD  $58.3 \pm 44.9$  months, male=166, female=135. Of a total of 169 hospitalizations, the infectious disease were the most frequent cause with 37 admissions (21.9%), followed by gastrointestinal diseases with 34 admissions (20.1%). Of these, 23 (13.6%) were due to GIB (Upper GIB=19, Lower GIB=4). The etiologies of Upper GIB were: Peptic Ulcer=9, erosive Gastritis/Duodenitis=7. Angiodysplasia=1, Mallory Weiss=1 and unknown=1. The etiologies of Lower GIB were: Angiodysplasia of the colon=3, Cancer of the colon=1. Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) had a positive correlation ( $p < 0.01$ ) with Upper GIB due to erosive Gastritis/Duodenitis. Surgery was necessary in 8 cases of GIB, 7 of them due to Peptic Ulcer. GIB is an important cause of morbidity in patients with CRF on HD. Peptic Ulcer and erosive Gastritis/Duodenitis were the most frequent causes of GIB in the population studied. Angiodysplasia of the colon was the most important cause of Lower GIB. NSAID appear to be a risk factor for GIB from erosive Gastritis and or Duodenitis.

## INTRODUÇÃO

Os doentes com insuficiência Renal Crónica além de apresentarem sintomatologia gastrointestinal inespecífica (anorexia, náuseas e vômitos), têm alterações estruturais e funcionais de todas as porções do tubo digestivo<sup>1</sup>.

Existem alterações gastroduodenais em cerca de 75% dos doentes em hemodiálise regular, constituindo uma causa importante de morbilidade e mortalidade. Estudos endoscópicos prospectivos têm sugerido que a incidência de doença péptica ulcerosa não é superior à da população em geral, embora possam apresentar maior tendência a hemorragia<sup>1,2,7</sup>.

Ao contrário, as lesões superficiais da mucosa (Gastrite e Duodenite) são mais frequentes neste grupo de doentes, com uma incidência situada entre 10 e 60%<sup>1,3-11</sup>.

Nos últimos 10 anos foi referida a associação frequente de angiodisplasia com hemorragia digestiva nos doentes com insuficiência renal crónica<sup>5,12-14</sup>. Esta foi inicialmente descrita

a nível gástrico e mais recentemente a qualquer nível do aparelho digestivo<sup>14,15</sup>, constituindo nesta população a causa de hemorragia gastrointestinal em cerca de 23% dos episódios<sup>1,16,17</sup>.

Propusemo-nos analisar, retrospectivamente, a frequência e a etiologia das HMDG numa população de 301 doentes em HD.

## DOENTES E MÉTODOS

O estudo incidiu sobre uma população de 301 doentes em hemodiálise iterativa (HD), na mesma unidade, em Janeiro de 1990, com idades compreendidas entre 17 e 87 anos ( $X = 57,4 \pm 14,2$ ), sendo 166 do sexo masculino e 135 do sexo feminino. O tempo médio de permanência em hemodiálise era de  $58,3 \pm 45,9$  meses.

A distribuição da etiologia da Insuficiência Renal Crónica (IRC) está representada na (Fig. 1).

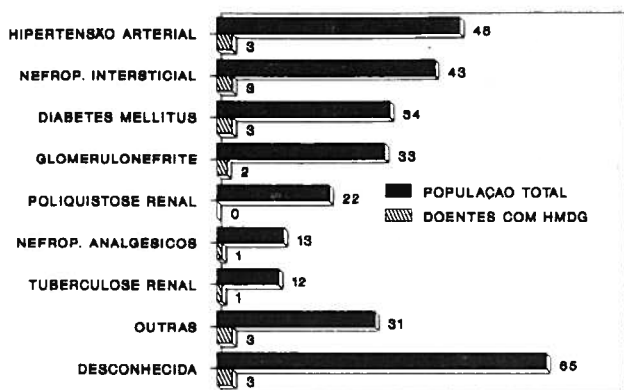


Fig. 1 — Etiologia da insuficiência renal numa população de 301 doentes em hemodiálise iterativa e em 19 desses doentes, que apresentaram internamento hospitalar por hemorragia digestiva (HMDG).

Foram avaliados os internamentos hospitalares (IH) devidos a hemorragia digestiva (HMDG), durante a permanência em HD destes doentes. O diagnóstico etiológico da HMDG foi em todos os casos obtido por Endoscopia do Tubo Digestivo.

Todos os doentes eram submetidos a avaliação clínica bimensal e mensalmente a avaliação laboratorial, que incluía os doseamentos de ureia pré e pós HD.

**Análise Estatística.** Na análise estatística para variáveis contínuas entre grupos diferentes foi utilizado o teste t de Student para amostras não emparelhadas e para variáveis descontínuas a análise de contingência com o teste de Fisher. foram considerados significativos valores de  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS**

Na população estudada houve 169 internamentos hospitalares (IH), os quais se verificaram em apenas 107 doentes (35,5% da população estudada). Em 72 doentes (23,9%) observou-se apenas 1 IH, em 35 (11,6%) mais que um IH e 194 doentes (64,5%) nunca apresentaram qualquer IH durante a sua permanência em HD.

As complicações infecciosas foram a principal causa de internamento com 37 IH (21,9%), seguindo-se as causas digestivas com 34 IH (20,1%). De entre as causas digestivas, 23 foram por HMDG (13,6%) (Fig. 2), em 19 doentes (4 episódios de HMDG recorrente). Observaram-se 19 episódios de HMDG Alta e 4 de HMDG Baixa (Quadro 1).

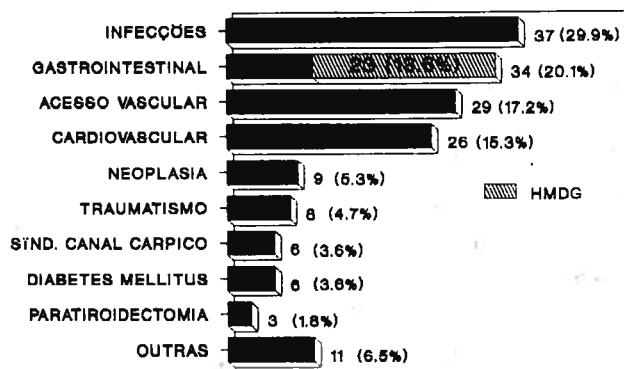


Fig. 2 — Causas de internamento hospitalar na população estudada. Hemorragia digestiva (HMDG).

QUADRO 1 — Causas de Hemorragia Digestiva (HMDG). 23 episódios em 19 doentes

N.º Episódios	Alta				Baixa	
	U.P.	G.E.	M.W.	Angiod.	Desc.	Angiod. Neopl.
	9	7	1	1	1	3

Abreviaturas: Úlcera Péptica (U.P.), Gastrite ou Duodenite erosivas (G.E.), Mallory Weiss (M.W.), Angiodisplasia (Angiod.), desconhecida (Desc.).

As causas de HMDG Alta foram: Úlcera Péptica=9, Gastrite e ou Duodenite erosivas=7, Angiodisplasia gástrica=1, Mallory Weiss=1, etiologia desconhecida=1. As etiologias de HMDG Baixa foram: Angiodisplasia do cólon=3, Neoplasia da Sigmoidoideia=1 (Quadro 1).

Em 4 doentes verificou-se HMDG recorrente (2 episódios em cada doente) (Quadro 2). Contudo, só em 2 destes, o primeiro e segundo episódio tiveram a mesma etiologia, numa Úlcera Péptica e noutro Angiodisplasia (Quadro 2 — doentes 1 e 2).

As etiologias da IRC dos doentes com HMDG foram semelhantes às de toda a população protocolada (Fig. 1).

Na população estudada, a idade e o tempo de HD não foram significativamente diferentes entre os doentes que apresentaram IH por HMDG, e aqueles em que nunca se verificou qualquer IH por HMDG (Fig. 3).

QUADRO 2 — Episódios de Hemorragia Digestiva (HMDG) recorrente e respectivas causas, em 4 doentes

	Doentes			
	1	2	3	4
1.º episódio HMDG	U.P.	Angiod.	Angiod.	G.E.
2.º episódio HMDG	U.P.	Angiod.	U.P.	U.P.

Abreviaturas: Úlcera Péptica (U.P.), Gastrite erosivas (G.E.), Angiodisplasia (Angiod.).

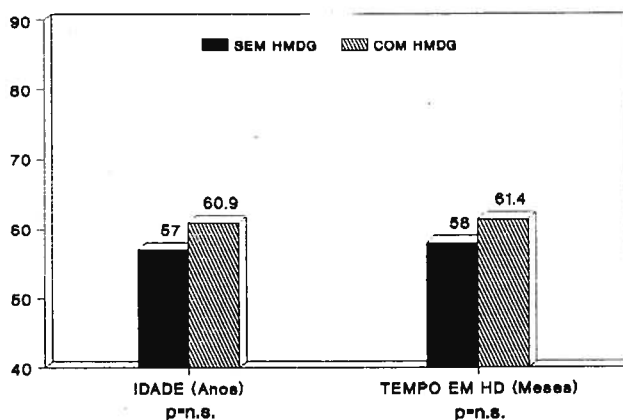


Fig. 3 — Valores médios de idade e tempo de permanência em hemodiálise (TEMPO EM HD) da população estudada, que nunca apresentou qualquer internamento hospitalar por Hemorragia digestiva (SEM HMDG) e com ou mais internamentos por hemorragia digestiva (COM HMDG).

Nos doentes avaliados nenhum apresentava clinicamente estigmas de Doença Hepática Crónica, nem sinais de Hipertensão Portal. Não se verificou nenhum caso de perda ou malfuncionamento do acesso vascular nos 6 meses precedentes ao episódio de HMDG. Os valores médios (meio da semana) de Ureia pré e pós HD dos doentes com HMDG

QUADRO 3 — Ingestão de fármacos em doentes com IRC, nos 6 meses prévios ao episódio de hemorragia digestiva

	Gastrite/ /Duodenite Erosivas	Úlcera Péptica	Outras Causas
AINES	4*	0	1
AAP	0	3	0
AINES + AAP	1*	1	0
Corticóides	0	0	0
S/Fármacos	2	5	2

\* $p < 0,01$  (teste FISHER)

Abreviaturas: Anti-inflamatórios não esteróides (AINES), Anti-agregantes plaquetários (AAP).

(pré X = 158,5 ± 27,6; pós X = 64,1 ± 12,3) não foram significativamente diferentes da restante população estudada (pré X = 149,2 ± 31,4; pós X = 63,3 ± 14,6).

Os IH por HMDG tiveram uma duração média de 18,0 ± 16,3 dias [2 a 65].

Em 4 doentes havia história de ingestão regular de anti-inflamatórios não esteróides (AINES), nos 6 meses imediatamente precedentes ao episódio hemorrágico; em 3 de anti-agregantes plaquetários (AAP); e em 2 de AINES associados a AAP. Verificou-se uma correlação positiva ( $p < 0,01$ ) entre a ingestão de AINES e a ocorrência de HMDG por Gastrite e ou Duodenite erosivas (Quadro 3).

Não se encontrou qualquer diferença significativa na idade e no tempo de HD, à data do IH por HMDG, entre os doentes que sangraram por angiodisplasia e por outras causas (Quadro 4). Contudo nenhum doente com angiodisplasia apresentava tempo de permanência em HD inferior a 24 meses (Quadro 4).

QUADRO 4 — Valores médios, respectivos desvios padrão e valores extremos de idade e tempo de hemodiálise, que os doentes apresentavam na data do internamento por hemorragia digestiva (HMDG)

	Angiodisplasia	Outras Causas HMDG
Idade (Anos)	56,3 ± 9,0 [43-62]	60,0 ± 14,6 [38-85]
Tempo em HD (Meses)	55,0 ± 18,5* [32-71]	43,1 ± 21,1 [11-86]

\* Nenhum doente com menos de 24 meses em hemodiálise iterativa.

Foi necessária terapêutica cirúrgica em 8 episódios dos quais 7 em situações de Úlcera Péptica e 1 por Neoplasia da sigmoideia.

## DISCUSSÃO

A Hemorragia Digestiva é uma complicação importante dos doentes com IRC, constituindo uma causa significativa de morbidade e mortalidade<sup>1,4</sup>. Contribui para este facto, a tendência hemorrágica que ocorre na Insuficiência Renal e eventualmente a terapêutica anticoagulante ministrada durante a HD<sup>1</sup>.

Os estudos mais recentes referem que a prevalência de Doença Péptica Ulcerosa nos doentes com IRC não é superior à da população geral. Ao contrário, as lesões inflamatórias da mucosa gástrica e duodenal são mais frequentes nestes doentes<sup>2,4,6-11</sup>, podendo constituir um factor predisponente fundamental para HMDG.

Nos últimos 10 anos apareceram estudos que referiram a associação de IRC com a presença de lesões angio-displásicas<sup>5,12-14</sup>. Inicialmente descritas como localizadas a nível gástrico<sup>15</sup>, mais recentemente foram descritas a qualquer nível do aparelho digestivo<sup>14</sup>. Não só tem sido referida

a sua associação mais frequente com os doentes com Insuficiência Renal Crónica em programa de hemodiálise regular<sup>14</sup>, como também tem sido salientada a sua importância como factor etiológico de HMDG nesta população, sendo responsável por um quarto dos episódios iniciais e mais de metade das situações de HMDG recorrente<sup>16,17</sup>. Alguns estudos documentam o aumento de incidência de angiodisplasia paralelamente ao tempo de HD<sup>18</sup>. A etiologia das lesões de Angiodisplasia não se encontra ainda perfeitamente esclarecida. Contudo alguns autores têm sugerido que se trate de lesões degenerativas adquiridas, relacionadas com a idade<sup>19</sup>. Outros factores encontrados nos doentes IRC em HD<sup>14</sup>, que têm sido referidos como, eventualmente, predisponentes para este tipo de lesões são: 1 — a sobrecarga hidrossalina que pode condicionar hipertensão venosa e esta por sua vez dilatação venosa submucosa<sup>20,21</sup>; 2 — o uso prolongado de sais de alumínio (hidróxido de alumínio), geralmente utilizado como elemento quelante do fósforo, que pode constituir causa de obstrução e distensão abdominal<sup>14,22</sup>; 3 — a degenerescência vascular encontrada nestes doentes, facilitada pela arteriosclerose acelerada e pelas alterações do metabolismo fosfo-cálcio que predispoem ao aparecimento de episódios vasculares, teoria esta que seria a que melhor se conjuga com o papel do envelhecimento na sua gênese<sup>23-25</sup>.

No nosso estudo a causa mais frequente de HMDG foi a Úlcera Péptica (9 casos) logo seguida pela Gastrite e ou Duodenite (7 casos). A Angiodisplasia foi responsável por 1 caso de HMDG alta e por 3 dos 4 casos de HMDG baixa. A relativamente baixa frequência de Angiodisplasia encontrada pode ser atribuída pelo menos em parte à dificuldade na obtenção de um diagnóstico endoscópico seguro, não só pelo tamanho das lesões, e pela dificuldade de visualização em doentes com franca hemorragia activa, como também pela localização e eventual inacessibilidade endoscópica facto este também referido por outros autores<sup>14,20</sup>.

No nosso estudo houve 4 recorrências (21,1% dos doentes), sendo contudo a angiodisplasia responsável por um único desses casos (Quadro 2).

Tem sido referido por alguns autores uma duração média de internamento (26,0 ± 5,6 dias) superior à da população geral internada por HMDG (11,7 ± 1,9 dias)<sup>3</sup>. No nosso estudo os doentes com IRC apresentaram IH com duração de 18,0 ± 16,3 dias [2 a 65].

Outros trabalhos mencionam que, na grande maioria dos casos de HMDG, parece haver associação com fármacos considerados como potencialmente ulcerogénicos (anti-inflamatórios não esteróides, corticosteróides e outros), indicando que as lesões inflamatórias da mucosa gastroduodenal dos doentes urémicos, apesar de constituírem só por si factores predisponentes importantes para HMDG, não são contudo os únicos responsáveis<sup>4</sup>. De facto, no nosso estudo, encontramos uma correlação positiva entre a hemorragia por Gastrite/Duodenite erosivas e a ingestão de anti-inflamatórios não esteróides.

Concluimos que a HMDG é uma causa importante de morbidade nos doentes com IRC em programa de Hemodiálise iterativa, tendo apresentado como principais etiologias a Úlcera Péptica e as lesões erosivas da mucosa gástrica ou duodenal. A Angiodisplasia, embora menos frequente, é também uma causa importante, tendo-se revelado a causa mais frequente de HMDG Baixa. Os anti-inflamatórios não esteróides constituem um factor de risco para a HMDG por Gastrite/Duodenite erosivas.

## BIBLIOGRAFIA

- SEVY N., SNAPE W.J.: Gastrointestinal tract in uremia. In: Massry S.G., Glasscock R.J. Textbook of Nephrology. 2nd edition. Baltimore/London: Williams & Wilkins, 1989: 1210-14.

2. SHEPERD A.M.M., STEWART W.K., WORKMSLEY K.G.: Peptic ulceration in chronic renal failure. *Lancet* 1973; 1: 1357-60.
3. ANDRIULLI A., MALFI B., RECCHIA S., PONTI V., TRIOLO G., SEGOLONI G.: Patients with chronic renal failure are not a risk of developing chronic peptic ulcers. *Clin Nephrol* 1985; 23: 245-48.
4. BOYLE J., JOHNSTON B.: Acute upper gastrointestinal hemorrhage in patients with chronic renal disease. *Am J Med* 1983; 75: 409-12.
5. CARRERA F.: Complicaciones digestivas en la insuficiencia renal crónica. In: Lhach F., Valderrábano F., eds. *Insuficiencia renal crónica, Diálisis y Trasplante Renal*. Madrid: Ediciones Norma, 1990: 361-80.
6. MUSOLO R., FRANZIN G., MORO R., MANFRINI C.: Prevalence of gastroduodenal lesions in uremic patients undergoing dialysis and after renal transplantation. *Gastrointest Endosc* 1984; 30: 343-47.
7. MILITO G., TACCONE-GALLUCCI M., BRANCOLEONE C., NARDI F., CESCA D., BOFFO V., CASCIANI C.V.: The gastrointestinal tract in uremic patients on long term hemodialysis. *Kidney Int* 1985; 28 (suppl 17): S 157-60.
8. MILITO G., TACCONE-GALLUCI M., BRANCOLEONE C., NARDI F., FILLINGERI V., CESCA D., CASCIANI C.V.: Assessment of the upper gastrointestinal tract in hemodialysis patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 328-32.
9. VAZIRI N.D., DURE-SMITH B., MILLER R., MIROHMADI M.K.: Pathology of gastrointestinal tract in chronic hemodialysis patients: An autopsy study of 78 cases. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 608-10.
10. MARGOLIS D.H., SAYLOR J.L., GEISSE G., DESCHRYVER-KEEKEMITIK, HARTER H.R., ZUCKERMAN J.R.: Upper gastrointestinal disease in chronic renal failure: A prospective evaluation. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1214-17.
11. FRANZIN G., MUSOLO R., MENCARELLI R.: Morfological changes of the gastroduodenal mucosa in regular dialysis uraemic patients. *Histopathology* 1982; 6: 429-32.
12. NAVAL F., MASTERS P., SUBRAMANI R., OERTERGOT J., THOMPSON C.H.: Angiodysplasia in patients with renal insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1297-301.
13. CLOUSE R.E., CORTIGAN D.J., MILLS B.A., ZUCKERMAN G.R.: Angiodysplasia as a cause of upper gastrointestinal bleeding. *Arch Intern Med* 1985; 145: 458-61.
14. DAVE D.B., ROMEU J., ANTONELLI A., FISER A.R.: Gastrointestinal telangiectasias. A source of bleeding in patients receiving hemodialysis. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1781-3.
15. CUNNINGHAM J.T.: Gastric telangiectasias in chronic hemodialysis patients: a report of six cases. *Gastroenterol* 1981; 81: 1131-4.
16. ZUCKERMAN G.R., COSNETTE G.L., CLOUSE R.E., HERTER H.R.: Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure. *Ann Intern Med* 1985; 102: 588.
17. MARCUARD S.P., WEINSTOCK J.V.: Gastrointestinal angiodysplasia in chronic renal failure. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 482-4.
18. ALA KAILA K.: Upper gastrointestinal findings in chronic renal failure. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 372-76.
19. GILMORE P.R.: Angiodysplasia of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 386-94.
20. BOLEY S.J., SAMENARTANO R., ADAMS A., DI BASE A., KLEINHAUS S., SPRAYREGEN S.: On the nature and etiology of vascular estasias of the colon: degenerative lesions of aging. *Gastroenterol* 1977; 72: 650-60.
21. DEL GRECO F., SIMON N.M., ROGUSHA J., WALKER C.: Hemodynamic studies in chronic uremia. *Circulation* 1969; 40: 87-95.
22. THERIALUT G., CARDIER S., HARVEY R.: Skin telangiectasias in workers at an aluminium plant. *N Engl J Med* 1980; 303: 1278-81.
23. CAMERON J.S., ELLIS F.G., OGGLES, BEWICK M., BOULTON-JONES J.M., ROBINSON R.D., HARRISON J.A.: Comparison of mortality and rehabilitation in regular dialysis and transplantation. *Proc Eur Dial Transpl Assoc* 1970; 7: 25-32.
24. LINDUER A., CHAPPA B., SHEPPARD D.J., SCRIBNER B.H.: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 2: 697-701.
25. CONTIGUGLIA S.R., ALFREY A.C., MILLER N.L., RUMELLS D.E., LEGEROS R.Z.: Nature of soft tissue calcifications in uremia. *Kidney Int* 1973; 4: 229-35.

Pedido de Separatas:

Fernando Carrera

Rua Cipriano Dourado, 14 - 8.º E

1600 LISBOA