

# GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XI

## Capítulo 5

### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

ELIELSON FELIX GONÇALVES<sup>1</sup>  
ARTHUR JOSÉ RODRIGUES DE FARIAS<sup>1</sup>  
PAULO VALTER NÓBREGA SOARES<sup>1</sup>  
ANDRÉ DE SOUSA LEAL NETO<sup>1</sup>  
DANIELLE ALBUQUERQUE POMPEU<sup>1</sup>  
PAULO RICARDO LEMOS PAIVA FILHO<sup>1</sup>  
SARAH CAMILA DAMASCENA COSTA DE CARVALHO<sup>1</sup>  
KAROLINE NICOLLI MAGALHÃES PEREIRA COSTA<sup>1</sup>  
LUCIANA GOMES VIEIRA DE ALMEIDA<sup>1</sup>  
BRUNA BEATRIZ FIGUEIRÓ RAMALHO<sup>1</sup>  
ADNA CÂNDIDO NOGUEIRA<sup>1</sup>  
ANA CAROLINA DANTAS MURAD<sup>2</sup>  
MICHELLE PAULINE CABRAL SOARES<sup>3</sup>  
ANDRESSA LUCENA DE OLIVEIRA<sup>4</sup>  
JULYA GOMES ARAÚJO RAMALHO DE ALMEIDA AIRES<sup>5</sup>

1. Discente de Medicina – Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE).
2. Discente de Medicina – Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (AFYA).
3. Discente de Medicina – Universidade Potiguar (UNP).
4. Discente de Medicina – Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ).
5. Médica – Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE).

*Palavras-chave*

*Hemorragia Digestiva Alta; Diagnóstico; Tratamento.*

## INTRODUÇÃO

A hemorragia digestiva é definida como a perda de sangue em qualquer segmento do trato gastrointestinal, abrangendo desde o esôfago até o reto. A distinção entre hemorragia digestiva alta (HDA) e hemorragia digestiva baixa (HDB) baseia-se na localização em relação ao ligamento de Treitz: os sangramentos originados proximalmente a esse marco anatômico, como os provenientes do esôfago, estômago ou duodeno, são classificados como HDA; já aqueles com origem distal, como no intestino delgado distal, cólon ou reto, configuram a HDB (ALVES & RODRIGUES, 2008).

A hemorragia digestiva não constitui uma doença em si, mas uma manifestação clínica de distintas patologias subjacentes, que podem variar desde condições benignas até enfermidades graves e potencialmente fatais (FERREIRA & EISIG, 2008). Nos Estados Unidos, estima-se a ocorrência de aproximadamente 300 mil internações anuais por hemorragias digestivas, gerando importante ônus econômico relacionado ao tratamento (ICHIYANAGUI, 2006).

Observa-se, nas últimas décadas, uma tendência de redução na incidência de HDA, atribuída, em grande parte, ao controle mais efetivo da úlcera péptica, com a erradicação do *Helicobacter pylori* e o uso disseminado de inibidores da bomba de prótons, bem como ao melhor manejo da hipertensão portal (SAYDAM & VORA, 2023). Apesar desses avanços, a HDA permanece como uma das emergências gastroenterológicas mais comuns, com taxa de mortalidade que varia entre 5% e 10% (TOMIZAWA *et al.*, 2015).

O objetivo deste trabalho é revisar os principais aspectos relacionados à HDA, analisando suas etiologias, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas. Busca-se, assim, contribuir para a atualização

dos profissionais de saúde, especialmente clínicos gerais e gastroenterologistas, e para o fortalecimento de uma conduta baseada em evidências.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão narrativa, fundamentado em uma busca por publicações científicas que abordassem os aspectos epidemiológicos, etiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos da HDA. As bases de dados utilizadas para a pesquisa foram: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico.

Na estratégia de busca, foram empregados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e os *Medical Subject Headings* (MeSH), sendo utilizados os seguintes termos: “Hemorragia Digestiva Alta / *Upper Gastrointestinal Bleeding*”, “Diagnóstico / *Diagnosis*” e “Tratamento / *Therapy*”, os quais foram combinados por meio do operador booleano AND. A pergunta norteadora da pesquisa foi: “Quais são os principais aspectos epidemiológicos, etiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos da hemorragia digestiva alta descritos na literatura?”

Para delimitar o escopo da revisão, utilizou-se a estratégia PICO, definida da seguinte forma:

P (População): Pacientes com hemorragia digestiva alta;

I (Intervenção): Análise dos principais métodos diagnósticos e terapêuticos empregados no manejo da HDA;

C (Comparação): Não aplicável;

O (Desfecho): Compreensão da abordagem diagnóstica e terapêutica da HDA.

Foram incluídos na análise artigos sem limitação temporal, disponíveis em texto completo e de acesso aberto, nos idiomas português, inglês ou espanhol. Foram excluídos da seleção

estudos duplicados, pesquisas experimentais com animais, relatos de caso, resumos de congressos e artigos que não apresentassem informações relevantes aos objetivos da revisão.

O processo de seleção dos artigos consistiu, inicialmente, na leitura dos títulos e resumos, seguida da análise integral dos textos que atenderam aos critérios de inclusão. As informações extraídas foram, posteriormente, organizadas em categorias temáticas, a fim de favorecer a síntese e a discussão crítica dos dados levantados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Etiologia

As causas da HDA englobam uma variedade de lesões localizadas no trato gastrointestinal superior. A doença ulcerosa péptica permanece como a etiologia mais prevalente, sendo responsável por cerca de 30 a 50% dos casos de HDA (MARTINS *et al.*, 2019). As úlceras gástricas e duodenais podem provocar sangramento em decorrência da erosão de vasos sanguíneos da submucosa, especialmente na presença de fatores de risco como infecção por *Helicobacter pylori*, uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e condições de estresse fisiológico (LAINE *et al.*, 2021).

Outra causa são as varizes esofagogástricas, geralmente secundárias à hipertensão portal em pacientes com cirrose hepática. A ruptura dessas varizes resulta em sangramentos volumosos, com taxas de mortalidade que podem atingir 20 a 30% a cada episódio (BITTENCOURT *et al.*, 2011). A síndrome de Mallory-Weiss, caracterizada por laceração da mucosa na junção esôfago-gástrica, é responsável por cerca de 5 a 10% dos casos de HDA, sendo mais comum em etilistas ou gestantes com episódios de vômitos incoercíveis (FERREIRA & EISIG, 2008).

Outras etiologias incluem as lesões agudas de mucosa gastroduodenal (*e.g.* gastroapatia erosiva por estresse, AINEs ou álcool), a esofagite erosiva (geralmente associada ao refluxo gastroesofágico grave), a lesão de Dieulafoy (vaso arterial anômalo na submucosa que pode causar sangramento maciço e intermitente), as angiodisplasias ou telangiectasias do trato digestivo superior (malformações vasculares com potencial para sangramento), e a ectasia vascular gástrica antral, mais observada em idosos e relacionada à anemia crônica. Neoplasias gástricas ou esofágicas, sejam benignas ou malignas, constituem causas mais raras de hemorragia volumosa. Etiologias menos comuns incluem a fístula aortoentérica, geralmente associada a aneurismas de aorta ou cirurgias abdominais prévias, caracterizada por sangramento de grande monta, e o *hemossucus pancreaticus*, no qual o sangramento ocorre pelo ducto pancreático, geralmente em decorrência de pseudoaneurisma de artéria esplênica (FERREIRA COELHO *et al.*, 2014).

No Brasil, observa-se predominância das úlceras pépticas e das lesões erosivas como principais causas da HDA não varicosa, enquanto a HDA varicosa mantém forte associação com a cirrose hepática, principalmente de origem viral ou alcoólica (BITTENCOURT *et al.*, 2011).

### Quadro clínico

Os sinais e sintomas da HDA variam conforme o volume e a velocidade do sangramento. Pequenas perdas sanguíneas podem ser assintomáticas ou manifestar-se apenas por anemia ferropriva detectada em exames laboratoriais. Em contrapartida, sangramentos mais volumosos podem se manifestar por meio de hematêmese e melena (fezes negras, pastosas e de odor fétido, decorrentes da degradação do sangue ao longo do trato intestinal) (MARTINS *et al.*, 2019).

Em cerca de 10% dos casos, especialmente nos episódios de sangramento intenso e de rápida progressão, pode ocorrer enterorragia, caracterizada pela eliminação de sangue vivo pelo reto, o que pode simular uma HDB (LOURENÇO & OLIVEIRA, 2003). Os pacientes podem ainda apresentar palidez cutaneomucosa, sudorese, taquicardia e hipotensão postural, quando há perda volêmica importante (MARTINS *et al.*, 2019).

A avaliação clínica deve incluir exame físico minucioso, com atenção especial ao toque retal para identificação de melena e à pesquisa de sinais de hepatopatia crônica, como circulação colateral abdominal, ascite, icterícia e telangiectasias, que sugerem etiologia varicosa (FERREIRA & EISIG, 2008).

Nos casos de instabilidade hemodinâmica, é comum a presença de taquicardia, hipotensão arterial e extremidades frias, características de um quadro de choque hipovolêmico. Destaca-se, ainda, que comorbidades cardiovasculares preexistentes podem atuar como fatores agravantes ao quadro clínico. Nesses pacientes, a redução da perfusão tecidual decorrente da perda volêmica pode precipitar eventos isquêmicos, aumentando o risco de complicações graves e de mortalidade (FERREIRA & EISIG, 2008; LOURENÇO & OLIVEIRA, 2003)

### **Diagnóstico**

O diagnóstico da HDA requer abordagem sistemática, com foco na rápida estratificação da gravidade clínica e na presumível localização anatômica da fonte hemorrágica. Na admissão hospitalar, destaca-se a utilização do escore de risco de Glasgow-Blatchford (GBS), instrumento validado para identificação de pacientes com maior probabilidade de necessitar de intervenção. Indivíduos com GBS entre 0 e 1 são classificados como de muito baixo risco podem

receber alta com acompanhamento ambulatorial, enquanto escores mais elevados indicam a necessidade de suporte hospitalar imediato (LAINE *et al.*, 2021).

Uma vez alcançada a estabilização hemodinâmica, a EDA é o exame de primeira escolha na abordagem diagnóstica da hemorragia digestiva alta, em razão de sua elevada acurácia diagnóstica, superior a 90%, e de sua capacidade de viabilizar intervenções terapêuticas imediatas no mesmo ato (FERREIRA & EISIG, 2008; BARKUN *et al.*, 2019). As principais diretrizes internacionais recomendam a realização precoce da EDA, preferencialmente nas primeiras 24 horas após a admissão hospitalar, sendo indicada em prazo inferior a 12 horas nos pacientes considerados de alto risco, com o intuito de reduzir complicações, otimizar o controle do sangramento e, conseqüentemente, melhorar o prognóstico (LAU *et al.*, 2020).

A fim de otimizar a qualidade da visualização endoscópica, é preconizada a administração prévia de eritromicina intravenosa, pela sua ação procinética e sua capacidade de promover esvaziamento gástrico eficaz (LAINE *et al.*, 2021). Durante a endoscopia, avaliam-se também estigmas de ressangramento nas lesões (*e.g.* classificação de Forrest para úlceras, presença de vaso visível etc.), os quais orientam condutas e prognóstico.

Em casos nos quais a EDA inicial não permite a identificação da fonte hemorrágica e persiste a suspeita de sangramento de origem proximal, pode-se utilizar a enteroscopia por cápsula ou enteroscopia de duplo balão para avaliar o intestino delgado, embora tais situações sejam menos comuns na HDA (LAINE *et al.*, 2021).

A avaliação laboratorial inclui a dosagem seriada da hemoglobina para monitoramento da perda sanguínea, a análise dos níveis de ureia, os quais geralmente se encontram elevados em casos de HDA devido à absorção de proteínas

hemáticas no intestino, além da realização de testes de coagulação e de provas hepáticas, especialmente quando há suspeita de coagulopatias ou disfunção hepática (LAINE *et al.*, 2021; LOURENÇO & OLIVEIRA, 2003).

A passagem de sonda nasogástrica, com análise do conteúdo aspirado, constitui um método auxiliar de baixo custo, cuja presença de sangue vivo reforça o diagnóstico de HDA. No entanto, a ausência de sangue no aspirado gástrico não exclui o diagnóstico, uma vez que a origem do sangramento pode ser proveniente do duodeno (LOURENÇO & OLIVEIRA, 2003).

### **Tratamento**

No atendimento inicial, todo paciente com HDA deve ser prontamente avaliado quanto à estabilidade hemodinâmica. Nos casos de choque ou instabilidade, é necessário realizar ressuscitação volêmica com administração vigorosa de cristaloides isotônicos por meio de acesso venoso calibroso, além de transfusão de concentrado de hemácias conforme indicação clínica (ROBERTS *et al.*, 2020). Recomenda-se manter níveis de hemoglobina em torno de 7 g/dL para pacientes de baixo risco e próximo a 9 g/dL nos indivíduos de alto risco ou com coronariopatia, evitando transfusões excessivas que possam elevar a pressão portal e agravar o sangramento varicoso (VILLANUEVA *et al.*, 2013). Além disso, deve-se fornecer oxigênio suplementar, monitorizar os sinais vitais e considerar alocação em unidade de terapia intensiva quando houver instabilidade clínica ou comorbidades graves (MARTINS *et al.*, 2017). As coagulopatias devem ser corrigidas com plasma fresco congelado ou concentrado de complexo protrombínico quando o INR for superior a 1,5–2,0, e a transfusão de plaquetas é indicada quando a contagem for inferior a 50.000/ $\mu$ L (FERREIRA & EISIG, 2008).

A terapia farmacológica deve ser iniciada o mais precocemente possível, conforme a suspeita etiológica. Na HDA não varicosa (*e.g.* úlceras pépticas) é indicada a infusão de inibidor da bomba de prótons (IBP) em dose alta, por exemplo, omeprazol 80 mg em bolus seguido de 8 mg/h por 72 horas ou esquemas equivalentes (LAINE *et al.*, 2021). Os IBPs reduzem a acidez gástrica, promovendo estabilização do coágulo e diminuindo o risco de ressangramento após a intervenção endoscópica.

Em casos de suspeita de HDA varicosa, recomenda-se administração imediata de agentes vasoativos por via intravenosa, como octreotida ou somatostatina (em bolus seguido de infusão contínua), ou terlipressina, na dose de 1 a 2 mg a cada 4 horas. Essas medicações reduzem o fluxo portal e auxiliam no controle do sangramento na grande maioria dos casos (MOHANTY & GARCIA-TSAO, 2024). A terapia vasoativa deve ser mantida por um período de 2 a 5 dias para prevenir o ressangramento varicoso (BITTENCOURT *et al.*, 2011). Em paralelo a isso, é obrigatória a antibioticoprofilaxia em todos os pacientes cirróticos com HDA, sendo a ceftriaxona 1 g/dia intravenosa por até 7 dias o esquema mais utilizado, com o objetivo de reduzir o risco de infecções bacterianas, que podem aumentar a chance de ressangramento (MOHANTY & GARCIA-TSAO, 2024).

Em casos selecionados, o uso de ácido tranexâmico como antifibrinolítico pode ser considerado; entretanto, o estudo HALT-IT não demonstrou benefício dessa terapia na redução da mortalidade, motivo pelo qual seu uso rotineiro não é recomendado (ROBERTS *et al.*, 2020).

A endoscopia terapêutica representa o principal recurso para o controle da maioria dos episódios de HDA. Assim que o paciente estiver estabilizado, deve-se proceder à realização da EDA, com intervenção variando conforme o

achado (LAINE *et al.*, 2021). Em casos de hemorragia ulcerosa, recomenda-se o tratamento endoscópico de todas as úlceras com sangramento ativo (Forrest I), presença de vaso visível (Forrest IIa) e das úlceras com coágulo aderido (Forrest IIb), após tentativa de remoção do coágulo (BARKUN *et al.*, 2019).

As principais modalidades endoscópicas incluem a injeção de adrenalina diluída ao redor da lesão, promovendo vasoconstricção e tamponamento, seguida por método térmico, como coagulação com sonda térmica bipolar ou plasma de argônio, ou método mecânico, como a clipagem hemostática do vaso. A combinação entre injeção e métodos térmico ou mecânico apresenta melhores resultados do que o uso isolado de qualquer técnica (BARKUN *et al.*, 2019). Em centros especializados, podem ser empregadas tecnologias mais recentes, como os *over-the-scope clips* para lesões complexas ou o uso de *sprays* hemostáticos à base de pó (hemospay), úteis como terapia de resgate em sangramentos difusos ou de fonte de difícil acesso (OAKLAND *et al.*, 2019).

No contexto da HDA varicosa, a endoscopia deve ser realizada, preferencialmente, dentro de 12 a 24 horas após a apresentação clínica. O tratamento de escolha para varizes esofágicas é a ligadura elástica, por ser superior à escleroterapia injetável em termos de eficácia e segurança (BITTENCOURT *et al.*, 2011). No caso das varizes gástricas, é recomendada a injeção de adesivo tecidual, como o cianoacrilato, diretamente sobre a variz sangrante (BITTENCOURT *et al.*, 2011). Durante a endoscopia, deve-se garantir a proteção das vias aéreas em pacientes com rebaixamento do nível de consciência ou hemorragia volumosa, sendo muitas vezes indicada a intubação orotraqueal preventiva antes do procedimento, com o intuito de reduzir o risco de broncoaspiração (MARTINS *et al.*, 2017).

Nos casos em que as medidas endoscópicas e farmacológicas iniciais não forem suficientes para o controle do sangramento, outras estratégias devem ser consideradas. Em episódios de sangramento varicoso refratário ao tratamento endoscópico, a realização precoce da derivação portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS) pode ser indicada para desconpressão do sistema portal e controle da hemorragia, idealmente em centros com serviço de radiologia intervencionista disponível em regime de emergência (MOHANTY & GARCIA-TSAO, 2024).

Em situações de HDA não varicosa com falha de duas tentativas endoscópicas de controle, indica-se avaliação cirúrgica de emergência, com possibilidade de procedimentos como ulcerorráfia ou gastrectomia parcial, embora a necessidade de cirurgia tenha diminuído significativamente devido aos avanços da endoscopia e da embolização arterial (FERREIRA & EISIG, 2008).

A embolização angiográfica por radiologia intervencionista é uma alternativa viável em sangramentos arteriais localizados, como os decorrentes de úlceras duodenais, quando a endoscopia não é bem-sucedida ou viável. O procedimento consiste na cateterização da artéria responsável pelo sangramento, com posterior oclusão do vaso por meio de coils ou partículas hemostáticas (LAINE *et al.*, 2021).

Por fim, após o controle da fase aguda, medidas preventivas devem ser instituídas para reduzir o risco de recorrência. Entre elas estão a erradicação do *Helicobacter pylori* em pacientes ulcerosos, a suspensão de anti-inflamatórios não esteroides e outros agentes ulcerogênicos, o uso de betabloqueadores não seletivos e a realização de programas de ligadura elástica seriada em pacientes com varizes esofágicas, conforme a etiologia identificada (SENGUPTA *et al.*, 2023).

## CONCLUSÃO

A HDA permanece como uma das principais causas de internação por sangramento gastrointestinal, tendo a úlcera péptica como a etiologia mais frequente, representando de 30 a 50% dos casos, seguida pelas varizes esofagogástricas e pela laceração de Mallory-Weiss. O diagnóstico baseia-se principalmente na endoscopia digestiva alta, indicada nas primeiras 24

horas de atendimento, com elevada capacidade de localizar a fonte do sangramento e permitir intervenção terapêutica imediata. O manejo inclui estabilização hemodinâmica inicial, uso de inibidores da bomba de prótons para casos não varicosos e agentes vasoativos em situações de sangramento por varizes, além de estratégias como a correção de coagulopatias, quando necessário.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, J.R. & RODRIGUES, J.M.S. Hemorragia digestiva: manejo fundamentado na medicina baseada em evidências. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 10, p. 5, 2008.
- BARKUN, A.N. *et al.* Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommendations from the International Consensus Group (Update 2019). *Annals of Internal Medicine*, v. 171, p. 805, 2019. doi: 10.7326/M19-1795.
- BITTENCOURT, P.L. *et al.* Hemorragia digestiva alta varicosa: relatório do 1º Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *GED Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva*, v. 30, p. 10, 2011. doi: 10.1590/S0004-28032010000200017.
- FERREIRA, R.P.B. & EISIG, J.N. Hemorragias digestivas. Projeto Diretrizes – Associação Médica Brasileira / CFM, 2008.
- FERREIRA COELHO, F. *et al.* Tratamento da hemorragia digestiva alta por varizes esofágicas: conceitos atuais. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 27, p. 138, 2014. doi: 10.1590/S0102-67202014000200011.
- ICHIYANAGUI, C.E. Epidemiología de la hemorragia digestiva. *Acta Médica Peruana*, v. 23, p. 152, 2006.
- LAINÉ, L. *et al.* ACG clinical guideline: upper gastrointestinal and ulcer bleeding. *American Journal of Gastroenterology*, v. 116, p. 899, 2021. doi: 10.14309/ajg.0000000000001245.
- LAU, J.Y.W. *et al.* Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *New England Journal of Medicine*, v. 382, p. 1299, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1912484.
- LOURENÇO, K.G.A. & OLIVEIRA, R.B. Abordagem do paciente com hemorragia digestiva alta não varicosa. *Medicina*, v. 36, p. 261, 2003. 10.11606/issn.2176-7262.v36i2/4p261-265.
- MARTINS, A.A.L. *et al.* Hemorragia digestiva alta: diagnóstico e tratamento: uma revisão de literatura. *Pará Research Medical Journal*, v. 3, n. 2, p. 1–7, 2019. doi: 10.4322/prmj.2019.007.
- MARTINS, H.S. *et al.* Emergências clínicas: abordagem prática. 12. ed. São Paulo: Manole, 2017.
- MOHANTY, A. & GARCIA-TSAO, G. Management of acute variceal bleeding. *Clinical Liver Disease*, v. 23, e0176, 2024. doi: 10.1097/CLD.0000000000000176.
- OAKLAND, K. *et al.* Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*, v. 68, p. 776, 2019. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317807.
- ROBERTS, I. *et al.* Effects of a high-dose 24h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 395, p. 1927, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30848-5.
- SAYDAM, S.S. & VORA, P. The global epidemiology of upper and lower gastrointestinal bleeding in the general population: a systematic review. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, v. 15, p. 2499, 2023. doi: 10.4240/wjgs.v15.i4.723.
- SENGUPTA, N. *et al.* Management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding: an updated ACG guideline. *American Journal of Gastroenterology*, v. 118, p. 208, 2023. doi: 10.14309/ajg.0000000000002130.
- VILLANUEVA, C. *et al.* Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *New England Journal of Medicine*, v. 368, p. 11, 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1211801.
- TOMIZAWA, M. *et al.* Laboratory test variables useful for distinguishing upper from lower gastrointestinal bleeding. *World Journal of Gastroenterology*, v. 21, p. 6246, 2015. doi: 10.3748/wjg.v21.i20.6246.