Horus Antony Brasil

**Avaliação da aplicação clínica da coagulação
com plasma de argônio na ablação do esôfago de
Barrett.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Clínica Cirúrgica

Orientador : Prof. Dr. Renato Sergio Poggetti

**São Paulo
2007**

Dedicatória

A minha mãe que
com seu labor incansável
possibilitou-me trilhar este caminho.

A meu pai que cedo nos deixou.

A minha esposa Maria Aparecida
e meus filhos, Guilherme e Verena,
minha razão de existir.

Agradecimento especial

Ao Prof. Dr. Kiyoshi Hashiba, meu orientador e mestre na arte da endoscopia, que possibilitou o desenvolvimento deste trabalho. Pelo seu exemplo de trabalhador incansável, pesquisador arguto e criatividade genial, mostrou-me o caminho da persistência e do aprimoramento constante. Agradeço pelas demonstrações de amizade e confiança na minha pessoa, e pelos conselhos científicos e pessoais que muito ajudaram na minha formação profissional e pessoal.

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Renato Sergio Poggetti, pelo apoio, gentileza disponibilidade sempre constantes e pela confiança no meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Dario Birolini pela pessoa grandiosa que é, exemplo de dedicação profissional, pelos ensinamentos e pelo acolhimento nas visitas da Enfermaria da Cirurgia do Trauma.

Ao Prof. Dr. Belchor Fontes pela amizade, incentivo, confiança e apoio nos momentos difíceis

Ao Prof Dr Raul Cutait, pelo apoio dado a esta pesquisa no Hospital Sírio e Libanês

Ao Hospital Sírio e Libanês de São Paulo centro de excelência nas diversas áreas da medicina, pelo apoio a esta pesquisa.

Aos colegas do Serviço de Endoscopia Geral do Hospital Sírio Libanês, companheiros de tantas dificuldades e contratempos, sempre buscando o aperfeiçoamento, Dr. Carlos Alberto Capellanes, Dr. Marco Aurélio D'Assunção, Dr. Daniel Moribe e Dr. Saverio T. N. Armellini os meus mais sinceros agradecimentos.

Aos Residentes de primeiro ano e segundo ano, do Serviço de Endoscopia Geral do Hospital Sírio e Libanês pela compreensão e ajuda neste trabalho.

Aos Auxiliares, Técnicos de Enfermagem e Enfermeiras do Serviço de Endoscopia Geral do Hospital Sírio Libanês, pela ajuda inestimável e paciência.

Ao Prof. Dr. Kiyoshi Hashiba, Prof. Dr. Nelson Fontana Margarido, Prof. Dr. Belchor Fontes, Dra Kátia Ramos Moreira Leite, membros da Banca de qualificação pelos conselhos e sugestões úteis e necessários para a elaboração final deste trabalho.

A Sra. Elisabete Hiroe Minami, bióloga do Laboratório de Investigação Médica 62, pelo apoio, amizade e cooperação nos cursos e ao longo desta pesquisa.

As Secretárias e funcionárias do Programa de Pós Graduação e, especialmente a Sra. Eliane Gazetto, pela inestimável paciência, dedicação e ajuda nos momentos difíceis.

SUMÁRIO

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1.	Introdução.....	1
1.1	O Princípio de Funcionamento da Coagulação com plasma de argônio.....	14
2.	Objetivos.....	17
3.	Casuística e Métodos.....	18
3.1	Critérios de Inclusão.....	18
3.2	Critérios de Exclusão.....	20
3.3	Equipamentos Usados.....	21
3.4	Metodologia do Procedimento.....	23
3.5	Exame Endoscópico.....	23
3.6	Aplicação da coagulação com plasma de argônio.....	24
3.7	Medida das áreas de metaplasia.....	24
3.8	Seguimento dos pacientes.....	25
4.	Resultados.....	27
5.	Discussão.....	35
6.	Conclusões.....	55
7.	Referências Bibliográficas.....	56

APÊNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	por cento
ACE	acometimento da circunferência do esôfago
ADS	arcada dentária superior
AEBVE	ausência de EB visível à endoscopia
ATEB	ablação total da área de EB
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
cm	centímetro
COX-2	ciclo-oxigenase
CPA	coagulação com plasma de argônio
DE	diâmetro do esôfago
DNA	ácido desoxirribonucléico
DRGE	doença do refluxo gastroesofágico
EB	esôfago de Barrett
EC	extensão circular
ECC	extensão crânio caudal
ECMP	eletrocoagulação multipolar
EEI	esfíncter esofágico inferior
EGD	esôfagogastroduodenoscopia
et al	e outros
Fig	figura

g	grama
h	hora
HP	heater probe
IBP	inibidor da bomba de prótons
JEC	junção escamo-colunar
l	litro
LDE	limite distal do esôfago
MC	metaplasia circular
MD	metaplasia digitiforme
ME	mucosectomia endoscópica
Mg	miligrama
MHz	megahertz
ml	mililitro
mm	milímetro
NTSC	National Television System Committee
RGE	refluxo gastro esofagiano
TEG	transição esôfago gástrica
TFD	terapia fotodinâmica
URL	universal resource locator
USE	ultrasonografia endoscópica
VHS	vídeo home system
W	watt

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Diagrama do cateter aplicador de CPA	Pg 14
FIGURA 2	Componentes da CPA	Pg 15
FIGURA 3	Aplicação superficial com a CPA	Pg 16
FIGURA 4	Equipamento de videoendoscopia	Pg 21
FIGURA 5	Equipamento de CPA	Pg 22
FIGURA 6	EB com metaplasia circular. 7cm de ECC	Pg 31
FIGURA 7	Início da aplicação da CPA	Pg 31
FIGURA 8	Aplicação da CPA sem contato	Pg 31
FIGURA 9	Resultado após a primeira aplicação	Pg 31
FIGURA 10	Resultado final após 1 mês.	Pg 31
FIGURA 11	EB extenso e o resultado após o tratamento	Pg 33
FIGURA 12	EB de 3cm, O resultado após o tratamento e a ocorrência de metaplasia sob o epitélio colunar apontada pela seta.	Pg 33

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Sintomas antes do início do tratamento com CPA.....	Pg 27
TABELA 2	Extensão crânio caudal em cm dos segmentos de EB.....	Pg 28
TABELA 3	Aspecto inicial do EB antes do tratamento com a CPA.....	Pg 29
TABELA 4	Sintomas após a aplicação da CPA.....	Pg 30
TABELA 5	Sintomas após a aplicação da CPA X extensão em centímetros da área aplicada.....	Pg 30

RESUMO

BRASIL,H.A. Avaliação da aplicação clínica da coagulação com plasma de argônio na ablação do esôfago de Barrett. São Paulo, 2007, 75 p. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina , Universidade de São Paulo.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a aplicação clínica e a efetividade da coagulação com plasma de argônio(CPA) usada para realizar a ablação do esôfago de Barrett. A presença desta moléstia é considerada uma condição pré maligna com potencial para o desenvolvimento do adenocarcinoma de esôfago. Um estudo clínico prospectivo foi realizado com um grupo de 30 pacientes portadores de esôfago de Barrett, diagnosticado por meio de endoscopia digestiva alta e histologia. 25 pacientes eram do sexo masculino com idade variando entre 12 e 72 anos (média = 47,1) e 5 pacientes eram do sexo feminino cuja idade variou entre 45 e 60(média=49.9). Os pacientes eram submetidos à cirurgia anti-refluxo e depois encaminhados para o tratamento com a CPA. O tratamento era realizado sob sedação em regime ambulatorial. Os pacientes eram submetidos a sessões com intervalos de 30 dias até obter o desaparecimento completo da lesão à endoscopia. Após três meses eram realizadas biópsias para o controle de cura. O tamanho médio da área aplicada mostrou correlação com a sintomatologia e o aparecimento de complicações.Uma área maior que quatro cm correlacionou-se positivamente com estas variáveis. O número médio de sessões foi de 1 a 6 (média=2,1). O tempo médio de seguimento variou entre 29 dias a 4 anos com média de 1 ano e 4 meses. Em dois casos houve presença de epitélio de Barrett sob o neo revestimento que foi tratado novamente com bom resultado. As complicações ocorreram em 2 casos (6,6%) de estenose de esôfago e um caso(3,3%) de pneumo mediastino todas tratadas com bons resultados. O índice de sucesso com ablação total foi de 93,4%. Não houve mortalidade neste estudo.

Descritores: 1.Esôfago de Barrett/diagnóstico 2.Esôfago de Barrett/terapia 3.Argônio/uso terapêutico 4.Endoscopia do sistema digestório 5.Plasma/efeitos de radiação 6.Esofagite péptica/complicações

SUMMARY

Brasil HA. *A clinical evaluation of argon plasma coagulation in Barrett's esophagus mucosal ablation therapy* [thesis]. São Paulo:"Faculdade de Medicina , Universidade de São Paulo"; 2007. 75 p.

The aim of this study is to determine the effectiveness of the Argon Plasma Coagulation (APC) in ablation therapy of specialized columnar epithelium in Barrett's esophagus. The presence of Barrett's epithelium is considered a premalignant condition with potential development of adenocarcinoma. The incidence of esophageal adenocarcinoma has been rising for the past 3 decades. A prospective study performed with a group of 30 patients (25 men/5 women) with 47 years mean age (range 12 to 72) for the men and 49,9 years mean age (range 45 to 60) for the women presented with Barrett's esophagus demonstrated by endoscopy and histology. They were referred to us after antireflux surgery and were asymptomatic at the beginning of the study. Application of APC was carried out under sedation (midazolam and meperidine) with a gas flow of 2,5 l/min & 70 w. The Barrett's epithelium was coagulated from the most proximal to the gastrointestinal junction to the most distal limit. The maximum size treated each time was 4 cm long. Special care was taken on coagulation of the visible small islands of remaining intestinal metaplasia tissue. The treatment performed in large areas, bigger than 4 cm led to the increasing rate of complications and transient symptoms. The patients returned monthly to new session until complete ablation of the Barrett's esophagus was showed by endoscopy. Then, 3 months later after that, a extensive random biopsies were taken to histology search for Barrett's. The mean number of APC sessions was 2,1 (range 1 to 6). In two cases, endoscopy showed absence of intestinal metaplasia but histology shows small islands of intestinal metaplasia under the neosquamous epithelium. Two (6,6%) esophageal stenosis and one (3,3%) pneumomediastinum case have been occurred. The follow up ranged to 27 days to 4 years (mean one year and four months). Reepithelialization with squamous epithelium indistinguishable of the esophageal mucosa was demonstrated by endoscopy in 93,4%. There has been no relapse or evidence of the development of dysplasia. No deaths or major complication occurred in this study.

Introdução

O crescente aumento da incidência de adenocarcinoma do esôfago e da cárdia ao longo dos últimos dez anos tem gerado grande interesse na área da cirurgia do aparelho digestivo^{1,2,34}. Outros fatores, ainda, vêm contribuindo para a evidência crescente que as patologias decorrentes da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) recebem nas publicações e congressos médicos. Dentre esses fatores, dois parecem ter importância maior nesse contexto: o desenvolvimento da endoscopia digestiva por meio da videoendoscopia, aliada à tecnologia digital, com aparelhos capazes de mostrar imagens com alto índice de resolução, tornando mais fácil perceber os mínimos detalhes do local examinado; e a cirurgia laparoscópica, que permitiu facilitar o tratamento cirúrgico da DRGE, tornando a cirurgia menos traumática e tecnicamente mais fácil, em mãos treinadas. É inegável o aumento das indicações cirúrgicas para cura da hérnia hiatal concomitante ao avanço da cirurgia laparoscópica sobre o esôfago. O advento de drogas mais potentes para inibir a secreção ácida no estômago também teve o seu papel nesta questão. Desse modo, uma das principais complicações da DRGE, o chamado Esôfago de Barrett (EB), afecção que se origina devido à esofagite com solução de continuidade da mucosa, quando a reparação dessa mucosa ocorre não com o revestimento típico do órgão, mas com o epitélio colunar especializado com metaplasia intestinal, encontra-se diretamente associado ao adenocarcinoma do esôfago, que é uma

forma de câncer muito agressiva desse órgão, embora menos freqüente que o carcinoma espinocelular, reconhecidamente o de maior incidência.

A DRGE leva a modificações importantes na mucosa esofagiana conforme mostraram os trabalhos experimentais, em esôfago de cão, realizados por Bremner et al., em 1970³, e por Gillen et al., em 1988⁴. Atualmente, sabe-se que a presença do ácido e da bile desencadeia uma resposta inflamatória e alterações celulares bem conhecidas na mucosa do esôfago^{7,8}. A introdução dos medicamentos inibidores da bomba de prótons (IBP) e a cirurgia laparoscópica melhoraram a qualidade de vida dos doentes, mas não alteraram grandemente uma das complicações importantes da afecção, que é o Esôfago de Barrett. Essa patologia parece afetar mais notadamente indivíduos do sexo masculino, da raça branca e com idade superior a 40 anos⁵. Acredita-se que a presença do EB leva a um risco aumentado de adenocarcinoma do esôfago, que varia de 0,2% a 2,1% ao ano em pacientes com EB sem displasia, o que representa uma incidência de 30 a 125 vezes maior do que em indivíduos normais⁶. A incidência de adenocarcinoma constatada nos portadores de EB é da ordem de 5% a 10%^{7,8}. O melhor conhecimento da patologia descrita por Norman R. Barrett em 1957⁹, que mais tarde tomaria o nome de EB, gerou uma série de controvérsias no campo da medicina ao longo do tempo.

O próprio conceito do EB vem mudando ao longo dos anos por meio de contribuições nacionais^{10,11,12} e internacionais^{1,13,14,15}. Estudos menos recentes conceituavam o EB como sendo a presença de epitélio colunar metaplásico no esôfago distal de formato circular e com mais de 2 cm de extensão crânio-

caudal¹¹. Esse conceito vem sofrendo modificações ao longo do tempo, deixando de apoiar-se em bases puramente anatômicas para valorizar aspectos histopatológicos, à medida que obtemos melhor compreensão dessa patologia. Curiosamente, Barrett não foi o primeiro a descrever a patologia que mais tarde seria associada ao seu nome. Em 1906, Tileston et al.¹⁶, um patologista, descreveu alguns pacientes que apresentavam “úlceras pépticas no esôfago”, notando que “a mucosa sobre a qual a úlcera estava parecia-se com a do estômago”. Por quatro décadas seguintes, muitas outras descrições foram publicadas por diversos autores^{17,18,19,20,21}, havendo ainda dúvidas sobre a origem desse órgão que apresentava a ulceração, pois muitos autores, inclusive Barrett, acreditavam que aquele segmento tubular, recoberto por mucosa parecida com a gástrica, era na verdade parte do estômago que viera a se alojar no tórax congenitamente^{22,23}. Essa opinião era aceita por Barrett de acordo com sua primeira publicação em 1950²⁴.

Apesar das controvérsias, a maioria dos autores da época concordava que aquele revestimento mucoso se parecia com a mucosa gástrica tanto macroscopicamente quanto microscopicamente. Em 1937, Lyall et al.¹⁹ descrevia a mucosa encontrada como semelhante a do piloro. É importante ressaltar que nenhum investigador, nem mesmo Barrett, descrevera até então, a presença de um epitélio colunar com características intestinais, tais como a presença de células caliciformes, nessa mucosa. Os primeiros autores a descrever a presença de células caliciformes no epitélio colunar que recobria o esôfago, foram Bosher e Taylor²⁵, em 1951, ao relatarem um caso de uma

mulher que apresentava um longo segmento de esôfago recoberto por mucosa com aparência gástrica e que “apresentava mucosa gástrica composta por glândulas que continham células caliciformes, mas não células parietais”. Morson e Belcher²⁶, em 1952, chamaram a atenção para um tipo de mucosa que parecia atrófica e com aparência tendendo para o tipo intestinal. Relataram ainda, o aparecimento de adenocarcinoma localizado no EB. No cenário nacional, Aprigliano e Cavalcanti²⁷, em 1958, aproveitando material colhido por Paulino et al.²⁸, apresentaram os dois primeiros casos de adenocarcinoma no EB descritos no Brasil.

Finalmente, em 1953, Allison e Johnstone²⁹ descreveram pela primeira vez o achado de epitélio cilíndrico revestindo o esôfago terminal nas esofagites de refluxo e deixaram claro que aquela estrutura tubular intratorácica à qual Barrett havia chamado de estômago, era na verdade esôfago. Propuseram chamar a ulceração situada nessa estrutura de “Úlcera de Barrett”. Foi então que, em 1957, Barrett finalmente admitiu seu engano, reconhecendo que aquela condição poderia ser chamada de “esôfago inferior recoberto por mucosa colunar”⁹. Mesmo nesse relato, Barrett não menciona a característica intestinal do epitélio nem mesmo sugere a extensão mínima de mucosa a ser considerada. Ao longo da década de 60 e 70 nota-se um maior interesse em definir que tipo de epitélio ou epitélios constituía essa mucosa. Vários investigadores descreveram tipos diferentes de epitélios que variavam desde o tipo fúndico, juncional³⁰ até o tipo intestinal com células caliciformes³¹. Essa situação permaneceria ainda confusa ao longo de aproximadamente uma

década quando Paull et al., em 1976¹⁵, por meio de um trabalho pioneiro, realizaram biópsias em níveis diferentes do esôfago de 11 pacientes, com auxílio de manometria e identificaram a presença de três epitélios metaplásicos distintos no EB: epitélio fúndico, que contém células mucosas e parietais; epitélio juncional ou cárdico, que é histologicamente semelhante ao encontrado na cárdia normal; e epitélio cilíndrico colunar especializado, chamado de metaplasia intestinal especializada ou incompleta. Esse epitélio apresenta a presença de células caliciformes produtoras de mucina ácida (sulfomucina e cialomucina). Histologicamente, à primeira vista, esse epitélio é muito parecido com a mucosa intestinal normal, apresentando estrutura vilosa e glandular semelhantes, mas, em 1983³², estudos ultra-estruturais realizados por Levine et al., mostraram que esse epitélio especializado difere da mucosa intestinal normal. Os enterócitos com microvilosidades bem desenvolvidas, vistos na mucosa intestinal normal são substituídos por células colunares com microvilosidades parcialmente desenvolvidas. Essas células lembram as células mucosas gástricas e foram denominadas de incompletas ou intermediárias, pois combinam características gástricas e intestinais. Esse tipo de epitélio, atualmente, é considerado o fenótipo histológico do EB^{1,7,41}.

O epitélio metaplásico do EB é heterogêneo, podendo ser constituído de um ou da combinação de dois ou mais epitélios, como demonstrado por Berenson et al.³³. Quer parecer, então, que a metaplasia do EB é uma complexa mistura randomizada de células em vários graus de maturação, evoluindo em direção ao epitélio gástrico ou intestinal e, com exceção do epitélio fúndico, que se

localiza distalmente em continuidade com o epitélio gástrico, não existe qualquer regionalização. Habitualmente encontra-se a presença dos três tipos de epitélio no exame de peças cirúrgicas, o que nem sempre acontece em amostras retiradas por exame endoscópico^{34,35,36}. Esse fato pode explicar o importante estudo de Kim et al., cujos resultados mostraram que mesmo na lesão suspeita de ser EB, na qual não se encontrou metaplasia intestinal especializada na primeira biópsia, ao submeter o paciente à nova biópsia, a metaplasia intestinal especializada será encontrada em 38% dos casos^{35,36}. Então, nos casos em que a endoscopia identifica claramente o epitélio colunar, dificilmente ele não receberá o rótulo de EB, mesmo quando o exame histológico não revele metaplasia intestinal especializada. Esse fato, na prática, mais uma vez reforça a necessidade do correto diagnóstico do EB, a fim de que o paciente não seja submetido a um possível procedimento desnecessário, aumentando o custo e a morbidade de sua suposta doença.

Numerosos estudos^{7,37} mostraram evidente associação do adenocarcinoma do esôfago com metaplasia intestinal especializada presente no EB. A partir daí, creditou-se grande importância ao EB com metaplasia intestinal especializada e, atualmente, existe grande tendência na literatura em considerar-se EB apenas quando se demonstra o achado de metaplasia intestinal especializada³⁸. Esse conceito é o que será adotado no presente trabalho, pois parece ser o que congrega a maior aceitação das sociedades de especialistas e de pesquisadores especializados neste assunto^{39,40}. No entanto, o tema ainda permanece controverso, pois alguns pesquisadores¹⁴ acreditam que poderia

haver EB sem metaplasia intestinal especializada, mas esses seriam casos raros e poderiam ser chamados, segundo o autor, de “metaplasia não Barrett”. Esses casos ainda carecem de estudos mais aprofundados e essas afirmações não são corroboradas pela maioria dos pesquisadores. É possível notar, então, que o conceito do que é EB vem ganhando força por meio de subsídios histológicos e não mais por seu aspecto macroscópico, tamanho ou forma. Mesmo assim, denominações tais como “Short Barrett” parecem ainda querer atrelar o conceito à forma. Esses achados não têm papel definido e sua importância na literatura ainda é discutida^{41,42,43}.

Como já mencionado, o crescimento da incidência de adenocarcinoma do esôfago e da cárdia ao longo de 10 anos⁴⁴ mostrou que esse fato não era caso isolado e ajudou a impulsionar a pesquisa nessa área. Vários estudos^{44,37,41,42} mostraram evidente associação do adenocarcinoma do esôfago distal com a metaplasia intestinal especializada presente no EB. Estes impulsionaram a pesquisa no sentido de determinar qual a potencialidade de o indivíduo desenvolver EB e qual desenvolveria adenocarcinoma^{123,120}.

Para entender mais claramente as alterações sofridas pela mucosa esofagiana frente ao refluxo ácido péptico, é necessário conhecer a origem embriológica do esôfago. Quando o embrião humano tem três semanas e apenas 3 mm, surgem pequenos grupos de células epiteliais, dando origem seguidamente a um cilindro que com o surgimento de uma luz no seu interior, vai se diferenciar em um tubo. Essa estrutura, mais tarde, vai se modificar, formando, entre outras estruturas, o intestino anterior. Esse, por sua vez, é dividido pelo *septo esofagotraqueal*, formando duas porções cilíndricas, uma ventral e outra dorsal. A porção ventral, que se denomina *esboço respiratório*, dará origem ao revestimento epitelial da laringe, traquéia brônquios e alvéolos. Da porção dorsal, resultará, posteriormente, a laringofaringe e o esôfago⁴⁵. Portanto, embriologicamente, o esôfago e o trato respiratório têm a mesma origem e daí apresentarem epitélios semelhantes no início do amadurecimento fetal. Mais tarde, no esôfago, surgem áreas de um epitélio mais diferenciado, que será o revestimento estratificado final desse órgão.

O estudo da reparação do esôfago frente à agressão gerada pelo refluxo na DRGE e sua relação com o desenvolvimento de metaplasia, displasia e eventualmente adenocarcinoma é de particular interesse e tem sido objeto de pesquisa^{46,41}. Estudos em modelos animais^{3,4} sugerem três mecanismos que poderiam explicar a histogênese do EB. Na primeira hipótese, denominada hipótese da migração, supõe-se que o EB seria oriundo do epitélio cárdico que migraria proximalmente a fim de reparar o dano causado pela DRGE na mucosa esofagiana. Essa hipótese foi proposta primeiramente por Hayward et

al., em 1961⁴⁷, e confirmada experimentalmente por Bremner et al. em 1970³. Esse pesquisador, após criar um modelo animal especialmente preparado para apresentar refluxo gastroesofágico por meio de anastomose gastroesofágica, verificou que, quando um segmento circular de mucosa esofágica era retirado desses modelos animais de experimentação, provocando uma descontinuidade entre o estômago e o esôfago, áreas de epitélio com as características do EB surgiam, reparando a área desnuda. Usando o mesmo modelo animal criado por Bremner, Gillen et al., em 1988⁴, propuseram então um segundo experimento: retiraram um segundo anel de mucosa esofágica mais proximalmente, deixando um segmento de mucosa esofágica normal entre as duas áreas desnudas. Os pesquisadores observaram então, o aparecimento de metaplasia colunar na área desnuda mais proximal, demonstrando que a re-epitelização colunar pode ocorrer devido a células intrínsecas do esôfago e não por migração do epitélio cardíaco. Esses autores verificaram que após o aparecimento da esofagite severa, os ductos das glândulas submucosas do esôfago, que contêm células totipotentes, também chamadas de células tronco, ficavam expostos em contato com o lúmen esofágico e, portanto, sujeitos à agressão pelo refluxo. Li et al.⁴⁸, após cuidadoso exame histológico verificaram que os ductos dessas glândulas eram revestidos em seus dois terços próximos da desembocadura no lúmen esofágico, de células cubóides, colunares e possivelmente de células tronco ou totipotentes. Esses ductos estavam em continuidade com a mucosa colunar que reparava o defeito criado experimentalmente na mucosa esofágica. Esse fato chamou a atenção e os

fez acreditar que essas células totipotentes, respondendo a mensagens tróficas, como a agressão causada pelo refluxo, pudessem desencadear um tipo de reparação como o EB. Estava criada a segunda hipótese, que creditaria às células dos ductos das glândulas esofagianas, a histogênese do EB. Mesmo assim, ainda havia dúvidas de que essas células, situadas tão profundamente na submucosa esofagiana, pudessem migrar para a superfície e formar um revestimento como o EB. Alguns pesquisadores realmente duvidavam dessa ideia⁴⁹. Mas foi Pera et al., em 2000⁵⁰, que demonstraram focos de células tronco presentes na lâmina basal do epitélio estratificado esofagiano de ratos. Esses autores verificaram que, devido à agressão do refluxo, as células, antes protegidas pelas células estratificadas, ficavam expostas e recebiam o estímulo lesivo do ácido e da bile. Dessa forma, essas células se multiplicariam e poderiam se diferenciar tornando-se EB. Estava formulada a terceira hipótese da histogênese do EB.

A hipótese diagnóstica do EB pode ser aventada em boa parte dos pacientes sem grande dificuldade, pois a junção esofagogástrica, também denominada junção escamo-colunar (JEC), é uma linha nítida, em virtude da diferença de aspecto entre o epitélio escamoso do esôfago, de cor rosa pálida com o epitélio colunar gástrico, de cor avermelhada, que é freqüentemente referida como cor salmão. Essa junção nos pacientes sem hérnia hiatal e sem EB, é coincidente com a transição esofagogástrica (TEG), que é o limite anatômico, não epitelial, entre o esôfago e estômago. Esses limites devem estar no nível do pinçamento diafragmático no hiato esofagiano do diafragma. Entretanto, existe uma

variação da normalidade nesse aspecto, pois se considera que a JEC, às vezes chamada de linha Z ou zeta, pode localizar-se até 2 cm proximalmente à transição esofagogástrica (TEG), sem que isso corresponda a uma anormalidade^{51,8}. Do mesmo modo, a TEG pode se situar proximalmente ao pinçamento diafragmático em cerca de 2 cm, sem que o fato seja cotado como anomalia^{52,53}. O correto entendimento desses conceitos é importante, pois evita erros diagnósticos, tais como os que são cometidos por endoscopistas menos experientes que, ao encontrar mucosa gástrica em formato de digitações, avançando proximalmente no esôfago distal, classificam-nas como EB, esquecendo-se de que é possível encontrar-se pequenas porções de epitélio gástrico normal estendendo-se para o esôfago, ou mesmo em ilhas isoladas, sem que haja metaplasia intestinal presente.

É importante ressaltar que a TEG não é tão facilmente determinada quando existe hérnia hiatal, EB ou ambos. Nessas condições, reconhece-se esse local pelo plano que passa tangenciando a borda proximal das pregas gástricas, conforme será definido no capítulo CASUÍSTICA E MÉTODO, e de acordo com a definição aceita atualmente⁵⁴. Pode-se confirmar esse dado verificando-se o limite distal do esôfago manometricamente.

Quando a JEC situa-se mais proximalmente à TEG, diz-se que há um segmento do esôfago recoberto por epitélio colunar. Nesses casos, se a biópsia revelar a presença de metaplasia intestinal especializada, isto é considerado EB^{54,55}. Caso a biópsia não evidencie a presença de metaplasia intestinal, consideramos o achado apenas como projeção ou digitação de mucosa gástrica

no esôfago distal. Desse modo, o diagnóstico do EB é feito pela endoscopia digestiva alta e pelo exame histopatológico das biópsias obtidas durante o exame.

A endoscopia ainda continua ganhando destaque nos dias atuais, agora no campo do tratamento do EB, pois grande parte dos tratamentos propostos são feitos por via endoscópica.

Atualmente, para o tratamento do EB, estão disponíveis vários métodos que são aplicados conforme cada caso. Esses métodos variam de acordo com os achados concomitantes ao EB, tais como, a presença de displasia de baixo ou alto grau e adenocarcinoma. No EB com adenocarcinoma parece haver tendência na literatura de que o melhor tratamento a ser adotado seja o cirúrgico, representado pela esofagectomia⁵⁶. Em casos de câncer superficial ou displasia grave, além da esofagectomia, a terapia fotodinâmica (TFD)^{86,56} está disponível, apesar de ser ainda um método caro, não disponível amplamente e apresentar complicações⁸⁶. Nesses casos, com displasia de qualquer grau ou mesmo câncer restrito à mucosa, pode-se empregar a mucosectomia endoscópica (ME), que propõe a ressecção endoscópica da mucosa, havendo ainda muita discussão na literatura a respeito desta questão⁴³. Quanto ao EB sem displasia, não parece ser prudente adotar a conduta expectante com revisões periódicas por dois fatores importantes: a dificuldade em manter o paciente sob vigilância e a impossibilidade de afastar seguramente a presença de displasia, mesmo com todos os métodos de detecção conhecidos atualmente quer sejam ópticos, histológicos ou

laboratoriais^{84,83,35,36}. Parece ser lógico pensar que se deva indicar métodos menos invasivos para patologias de menor risco para o paciente. Assim, nos casos de EB sem displasia, os denominados métodos de ablação térmica, que agem produzindo lesão no epitélio, promovendo a ablação deste, parecem ser uma opção interessante de tratamento. Dentre esses métodos, podemos citar a eletrocoagulação multipolar⁵⁷ (ECMP), que é a aplicação de corrente multipolar de alta frequência no EB; o laser⁹³, e a coagulação com plasma de argônio (CPA), que traz menos complicações e apresenta vantagens técnicas únicas, que serão pormenorizadas em CASUÍSTICA E MÉTODO. Escolhemos esse método pela facilidade de aplicação e segurança, devido ao seu efeito térmico muito superficial que permite o uso em grandes áreas. A CPA, dentre os métodos de ablação, parece ser o que combina mais vantagens com menor taxa de complicações^{7,58,59,60,61,62}.

O PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO DA COAGULAÇÃO COM PLASMA DE ARGÔNIO

A CPA combina uma fonte que libera o gás argônio com uma fonte monopolar de alta frequência (um bisturi elétrico comum). O equipamento consta dessas duas fontes e de um cateter especial, introduzido por meio do canal de trabalho do endoscópio. Esse cateter (que denominaremos aplicador), consta, simplificada, de um tubo de plástico que contém, na sua extremidade distal, um eletrodo (Figura 1).

Figura 1. Diagrama do cateter aplicador de CPA

Quando uma corrente elétrica de alta frequência, oriunda da fonte, é aplicada entre esse eletrodo e o tecido a ser coagulado, o gás que flui por meio do tubo até o tecido torna-se ionizado, criando um campo elétrico entre o tecido e o eletrodo. Dessa maneira, uma corrente condutora de plasma de argônio é criada e por ela, a corrente de alta frequência pode fluir até o tecido, gerando calor e provocando lesão térmica superficial e evaporação da água do tecido (Figura 2).

FIGURA 2. Componentes da CPA

O gás argônio permanece ionizado a uma distância que varia de 2 a 10 mm da ponta do aplicador, não havendo contato entre a mucosa e o aplicador. Isso permite que a profundidade da lesão térmica, gerada durante uma única

aplicação, seja fisicamente limitada, variando entre 1 a 3 mm e mantendo-se uniforme mesmo em grandes áreas submetidas à aplicação. Na aplicação da CPA não importa o ângulo sob o qual o eletrodo é posicionado, pois a corrente de plasma dirige-se automaticamente para o tecido pelo “melhor caminho”. Isso confere à CPA a capacidade de coagular em curva, atingindo locais aparentemente de difícil acesso. Tão logo o ponto que sofreu a aplicação no tecido perde sua condutividade elétrica em virtude da desidratação (zona de alta impedância), o próprio plasma de argônio redireciona-se para outra zona eletricamente condutora (zona de baixa impedância) e este processo continua até que toda a superfície oferecida esteja tratada. Devido a essa característica, a aplicação da CPA é muito uniforme e superficial (Figura 3).

FIGURA 3. Aplicação superficial com a CPA

OBJETIVOS

Dessa forma, o objetivo do presente trabalho é:

Avaliar a efetividade da coagulação com plasma de argônio na ablação do Esôfago de Barrett, bem como os sintomas e complicações decorrentes da aplicação desse método.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Serviço de Endoscopia Geral do Hospital Sírio Libanês no período compreendido entre 1997 e 2002.

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Sociedade Beneficente de Senhoras, Hospital Sírio Libanês, segundo o protocolo HSL009. Os termos do Consentimento Livre e Esclarecido foram aprovados de acordo com as resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Critérios de inclusão

- Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, sem limite de idade, com diagnóstico endoscópico e histológico de Esôfago de Barrett (EB) cujo tratamento cirúrgico da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) já havia sido concluído.
- Pacientes cuja biópsia antes da aplicação da CPA mostrou a presença de metaplasia intestinal sem displasia.
- Concordância em participar do estudo.

Foram examinados 30 pacientes portadores de Esôfago de Barrett (EB). Vinte e cinco pacientes do sexo masculino, com idade variando entre 12 e 73 anos (média de 47,1 anos), e cinco pacientes do sexo feminino com idade variando entre 45 e 60 anos (média de 49,8 anos).

O período de tempo em que os pacientes permaneceram com a doença, desde o diagnóstico inicial até o início do tratamento, variou desde 1 dia, até 11 anos e dez meses.

Todos os pacientes que apresentavam DRGE passível de cura por meio de cirurgia anti-refluxo, como por exemplo, hérnia hiatal, foram submetidos ao tratamento cirúrgico antes de submeterem-se a CPA. O paciente foi esclarecido pela equipe da necessidade do tratamento cirúrgico para curar a DRGE. Em cada caso, logo antes da inclusão no estudo, o paciente foi entrevistado, ocasião em que lhe foi explicada a doença que o acometia, bem como os detalhes do tratamento proposto, os riscos e as opções alternativas de tratamento existentes. Foi-lhe, então, apresentado e explicado o Termo de Consentimento. Havendo concordância do paciente, foi então elaborado o registro do caso e assinado o Termo de Consentimento.

Os pacientes estudados apresentavam-se nas seguintes situações:

1) Pacientes com queixas dispépticas, que foram encaminhados pelos seus médicos ao Serviço de Endoscopia Geral do Hospital Sírio Libanês, com solicitação de esôfagogastroduodenoscopia (EGD). Quando o exame revelou a presença de EB, o resultado foi discutido com o médico do paciente, avisando-

lhe de que o paciente seria incluído no estudo, caso houvesse consentimento de ambos, e da necessidade de tratamento cirúrgico prévio para DRGE.

2) Pacientes encaminhados pelos seus médicos já com o diagnóstico de EB, estabelecido por meio de EGD e histopatologia, com solicitação para que fossem submetidos ao tratamento com a coagulação por plasma de argônio (CPA). Nesses casos, muitos pacientes já haviam sido submetidos previamente ao tratamento cirúrgico para DRGE.

Critérios de exclusão

Constituem critérios de exclusão:

- Presença de displasia de qualquer grau no exame histopatológico do EB.
- Paciente com DRGE causada por patologias passíveis de tratamento cirúrgico que ainda não foi submetido a esse tratamento.
- Presença de DRGE já submetida ao tratamento cirúrgico específico, o qual não se mostrou efetivo. Considera-se tratamento cirúrgico efetivo, aquele seguido do desaparecimento da sintomatologia da DRGE, associado à demonstração endoscópica do desaparecimento da esofagite, ausência de hérnia hiatal, e presença de sinais endoscópicos de válvula anti-refluxo.
- Recusa do paciente em participar do estudo ou assinar o Termo de Consentimento.

EQUIPAMENTOS USADOS NO ESTUDO

Foram usados para este estudo os seguintes equipamentos: Vídeo endoscópio Olympus, (Tokyo, Japão), modelo CV140 e Exera 160, acoplados a Fonte de Luz de Xenon 300 W, modelo CLU20 Olympus (Tokyo, Japão) e Exera 160, juntamente com Videoprocessadora Olympus (Tokyo, Japão), modelo CV140 e Exera 160. As imagens geradas foram analisadas em um Monitor Sony (Tokyo, Japão), 21 polegadas, modelo Trinitron OEV203 (Figura 4).

Figura 4. Equipamento de videoendoscopia

As biópsias foram feitas com pinças de biópsia da marca **Olympus** (Olympus America Inc., Miami, EUA), **MTW** (Wessel, Alemanha), **Endoflex** (Endoflex-instrumente GmbH, Voerde, Alemanha) e **Wilson Cook** (Winston, Salem, EUA) tamanho standard.

A CPA foi realizada com equipamento marca Söring (Alemanha), (Figura 5). Os procedimentos foram registrados com aparelho de videocassete Sony (Tokyo, Japão), VHS/NTSC, modelo SVO 9500MD e gravação em velocidade SP.

Figura 5. Equipamento de CPA

METODOLOGIA DO PROCEDIMENTO

Exame endoscópico

Os pacientes foram admitidos no Serviço de Endoscopia em jejum há pelo menos 8 horas. Após serem submetidos à entrevista, foram encaminhados à sala de exames, recebendo 50 gotas de Dimeticona via oral, diluídas em 20 ml de água antes da entrada na sala de exames. Ao entrar na sala de exames, foram posicionados sentados na maca e tiveram uma solução de Lidocaína 10% aplicada na orofaringe em spray com 10 mg/jato, não excedendo a 200 mg de dose total. Os pacientes, então, foram posicionados em decúbito lateral esquerdo, monitorizados com oximetria de pulso e submetidos à sedação por meio de administração de Midazolan e Meperidina, administrados por via endovenosa. A dose variava de acordo com a reação do paciente e deveria ser suficiente para produzir sedação com inconsciência e analgesia. A dose de Midazolan variou entre 5 a 10 mg em pacientes abaixo de 60 anos e entre 2,5 a 5 mg em pacientes acima de 60 anos. A dose de Meperidina variou igualmente entre 50 mg a 25 mg respectivamente. Procedia-se à endoscopia digestiva alta examinando-se em seqüência o esôfago, o estômago e o duodeno. O exame foi gravado em vídeo VHS/NTSC e documentado com fotos para emissão do laudo. Após proceder-se o exame completo, realizava-se biópsia da área do EB para exame histopatológico, em pacientes que não haviam sido biopsiados antes, usando-se o protocolo dos quatro quadrantes^{43,63}. Esse protocolo,

estabelecido em Seattle, 1997, preconiza biópsias nos quatro quadrantes do esôfago da extensão afetada a intervalo de 2 cm, iniciando-se 1 cm proximal da transição esôfago gástrica e continuando até 1 cm além da borda proximal visível do EB.

Aplicação da coagulação com plasma de argônio

Em seguida, realizava-se a ablação da zona de EB com a CPA regulada em 70 W de potência e 2,5 l de fluxo de argônio. Lesões circulares ou não circulares, maiores que 4 cm de extensão crânio-caudal, foram tratadas em mais de uma sessão. A forma de aplicação foi padronizada, iniciando-se o mais próximo da TEG possível, mantendo-se o cateter aplicador afastado cerca de 1 cm da mucosa, ou o bastante para estabelecer a passagem da corrente para a mucosa. Deixou-se o cateter aplicador exteriorizado 1 cm para fora do canal do endoscópio e este foi movido lentamente no sentido crânio-caudal, em passagens lineares e paralelas ao maior eixo do órgão, estabelecendo áreas de ablação paralelas entre si.

Medida das áreas de metaplasia

A extensão da metaplasia foi determinada da seguinte maneira: extensão crânio-caudal (ECC): é a distância da arcada dentária superior (ADS) até o limite distal do esôfago determinada como transição esôfago gástrica (TEG) menos a distância da ADS até a margem proximal do epitélio metaplásico visível definida como junção escamo-colunar (JEC).

A transição esôfago gástrica (TEG) foi definida como o plano que passa pela borda proximal das pregas gástricas. E a junção escamo-colunar (JEC), como a linha determinada pelo encontro dos dois epitélios (metaplásico e estratificado) visível à endoscopia.

A extensão circular da metaplasia (EC) foi definida como o acometimento da circunferência do esôfago (ACE) e quantificada em quadrantes que variam de 1 a 4, ou seja, 25% a 100% do ACE. Assim, uma ACE menor que 4/4 ou menor que 100% denominou-se metaplasia digitiforme (MD) e uma ACE igual a 4/4 ou 100%, denominou-se metaplasia circular (MC).

Seguimento dos pacientes

Todos os pacientes foram mantidos sob terapia com IBP ou medicação equivalente até o término do tratamento ablativo. Usou-se antibioticoterapia profilática em dose única com administração de Ceftriaxona 2 g por via endovenosa. Até o quinto dia, pós-procedimento, foram prescritos analgésicos (Dipirona, gotas ou comprimidos por via oral de 6/6h, Tramadol, gotas ou comprimidos 50 mg por via oral de 8/8h, tomados segundo a necessidade). Depois do exame, os pacientes foram encaminhados ao repouso, reavaliados e liberados em média 30 minutos após o procedimento. O primeiro controle foi efetuado 30 dias após a aplicação da CPA, através de nova EGD, objetivando-se: 1) Examinar o aspecto da área tratada. 2) Tratar uma possível área de EB remanescente que inadvertidamente não foi tratada na sessão anterior. 3) Tratar o restante da lesão propositadamente não tratada na primeira sessão. A

seguir, de 30 em 30 dias o paciente foi submetido a novas sessões de CPA até o desaparecimento total da área de metaplasia. O desaparecimento total da área de metaplasia foi verificado usando-se um critério com base na observação endoscópica que foi definido como, ausência de EB visível à endoscopia (AEBVE). Três meses após obter-se a AEBVE, significando que houve ablação total da área de EB, foram colhidas novas biópsias seriadas na extensão da antiga área de EB. Esses fragmentos foram enviados para exame histopatológico para avaliação final do tratamento. A quantificação do sucesso do tratamento foi baseada no desaparecimento do EB e na ocorrência de regeneração do epitélio estratificado. Todas as sessões de CPA de controle foram integralmente documentadas por meio de fotografia e gravação em fita de videocassete VHS/NTSC. O critério de ablação total da área de EB (ATEB), foi definido como a constatação da re-epitelização da área de aplicação da CPA com tecido escamoso similar ao da mucosa do esôfago normal, demonstrada por meio da endoscopia e histologia. Os pacientes que concluíram essa fase foram acompanhados em um estudo a longo prazo com EGD, com biópsias programadas a cada seis meses.

RESULTADOS

A biópsia antes da aplicação da CPA mostrou a presença de metaplasia intestinal sem displasia em todos os casos. Os sintomas apresentados antes do início do tratamento estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Sintomas antes do início do tratamento com a CPA

	Disfagia	Pirose	Emagrecimento	Sangramento
Sim	7	9	6	0
Não	23	21	24	30

O tempo decorrido desde a cirurgia anti-refluxo ao início do tratamento com CPA variou entre 30 dias a 9 anos e dez meses. A extensão do segmento de EB, denominada neste estudo, de extensão crânio-caudal (ECC), variou de 1 a 10 cm, com média de 3,2 cm.

A Tabela 2 mostra a ECC do segmento de EB globalmente e por forma.

Tabela 2 – Extensão crânio-caudal em centímetros dos segmentos de EB

	Máxima	Mínima	Média
ECC de MC (n=17)	10	1	3,76
ECC de MD (n=13)	5	1	2,46
ECC do EB Global (n=30)	10	1	3,2

Dezessete (57%) pacientes foram portadores de metaplasia circular (MC) e 13 (43%) apresentaram metaplasia digitiforme (MD).

A Tabela 3 mostra a apresentação individual do EB encontrada nos pacientes submetidos a este estudo.

Tabela 3 – Aspecto inicial do EB antes do tratamento com a CPA

Paciente ID	ECC (cm)	EC % da circunferência	Forma
1	2	5%	Metaplasia Digitiforme
2	3	100%	Metaplasia Circular
3	3	100%	Metaplasia Circular
4	3	100%	Metaplasia Circular
5	10	100%	Metaplasia Circular
6	2	100%	Metaplasia Circular
7	3	100%	Metaplasia Circular
8	2	100%	Metaplasia Circular
9	2	15%	Metaplasia Digitiforme
10	3	100%	Metaplasia Circular
11	3	10%	Metaplasia Digitiforme
12	5	100%	Metaplasia Circular
13	3	75%	Metaplasia Digitiforme
14	4	100%	Metaplasia Circular
15	3	50%	Metaplasia Digitiforme
16	7	100%	Metaplasia Circular
17	2	10%	Metaplasia Digitiforme
18	3	100%	Metaplasia Circular
19	1	20%	Metaplasia Digitiforme
20	3	50%	Metaplasia Digitiforme
21	1	20%	Metaplasia Digitiforme
22	4	100%	Metaplasia Circular
23	5	75%	Metaplasia Digitiforme
24	3	25%	Metaplasia Digitiforme
25	3	10%	Metaplasia Digitiforme
26	4	100%	Metaplasia Circular
27	1	100%	Metaplasia Circular
28	2	15%	Metaplasia Digitiforme
29	5	100%	Metaplasia Circular
30	1	20%	Metaplasia Digitiforme

O número de sessões de CPA variou entre 1 a 6 sessões, com média de 2,1. Os sintomas encontrados após a aplicação da CPA foram disfagia, odinofagia e sensação de plenitude após alimentar-se. A Tabela 4 mostra a prevalência desses sintomas.

Tabela 4 – Sintomas após a aplicação da CPA n=30

Assintomático	Disfagia	Odinofagia	Plenitude
18	9	2	1
60%	30%	6,7%	3,3%

Esses achados foram correlacionados com a extensão da área submetida à aplicação da CPA, notando-se a ausência de sintomas quando a área tratada foi de até no máximo 4 cm de ECC e as lesões do tipo MD. A Tabela 5 demonstra isso.

Tabela 5 – Sintomas após a aplicação da CPA X extensão em centímetros da área aplicada n=30

Extensão da área	Assintomático	Disfagia	Odinofagia	Plenitude
1 a 4 cm ECC	Sim	Não	Não	Não
Maior que 4 cm	Não	Sim	Sim	Sim

O tempo de seguimento variou de 27 dias a 4 anos e 29 dias, com média de 1 ano e 4 meses. O índice de sucesso, considerando-se a ablação total do EB, foi de 93,4%. As Figuras 6 a 11 mostram alguns aspectos antes, durante e após a aplicação com a CPA.

Figura 6. EB com metaplasia circular. 7 cm de ECC

Figura 7. Início da aplicação da CPA

Figura 8. Aplicação da CPA – notar a ausência de contato

Figura 9. Resultado após a primeira aplicação

Figura 10. Resultado final após 1 mês.

Em dois casos, a biópsia revelou a presença de metaplasia colunar sob o revestimento estratificado neo-formado.

Em um desses casos, durante o seguimento, a observação endoscópica demonstrou pequena área medindo aproximadamente 1 cm no seu maior eixo, discrômica e discretamente irregular. Foi realizada biópsia dirigida que confirmou o achado. Em outro caso, a identificação de metaplasia colunar ocorreu como achado de exame histopatológico, visto que não havia área suspeita ao exame endoscópico (Figura 12).

Figura 11. Notar EB extenso e o resultado após o tratamento. As cicatrizes brancas são visíveis. O controle histopatológico não mostrou a ocorrência de metaplasia sob o epitélio colunar.

Fig. 12. EB de 3 cm. O resultado após o tratamento e a ocorrência de metaplasia sob o epitélio colunar apontada pela eta.

Não houve complicações imediatas ou precoces relacionadas ao procedimento da CPA ou ao exame endoscópico. As complicações que ocorreram nos seguintes casos foram tardias e aconteceram quarenta e oito horas após o procedimento. Dois pacientes (6,6%) apresentaram subestenose de esôfago. A lesão foi tratada com dilatação endoscópica, usando-se sondas de Savary até o calibre de 51Fr, havendo restauração da luz esofagiana normal. Em outro paciente (3,3%), houve a presença de pneumomediastino dois dias após a primeira sessão de CPA. Nessa ocasião, o paciente já estava em casa, mas sentiu dispnéia e procurou o pronto-socorro, onde foi feito o diagnóstico por meio da radiografia de tórax. O quadro regrediu espontaneamente apenas com tratamento clínico, já que os exames não revelaram perfuração de esôfago. Não houve mortalidade nesta série.

Discussão

As alterações inflamatórias decorrentes do refluxo de ácido, bile e enzimas pancreáticas para o esôfago, tornaram a esofagite de refluxo, termo usado por Barrett, em 1950^{9,64}, alvo de estudos de muitos pesquisadores. Essa patologia vem acometendo um percentual bastante elevado de pacientes no mundo inteiro. Nos EUA estima-se que 700.000 pessoas apresentem uma das mais temidas complicações da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), que foi denominada Esôfago de Barrett (EB)⁶⁵. No Brasil, não dispomos de dados epidemiológicos precisos e o custo e a dificuldade de obter fácil acesso ao exame endoscópico dificultam um levantamento da real epidemiologia do EB. Na verdade, até os dados americanos são questionados por alguns autores que alegam que a prevalência do EB estaria falseada, pois, aquela população em

que foi diagnosticada o EB, era sintomática e constituiria, então, uma amostra viciada⁶⁶. Sabe-se ainda que, com a progressão da DRGE, os sintomas diminuem, afastando o paciente do serviço médico e dificultando ainda mais o diagnóstico da doença. Gerson et al.⁶⁷ realizaram endoscopia digestiva alta em 110 de 408 pacientes assintomáticos, anestesiados para realização de retossigmoidoscopia flexível, encontrando 25% de EB. Ghorai et al.⁶⁸ conduziram estudo semelhante em 748 pacientes submetidos à colonoscopia para pesquisa de câncer colorretal e encontraram 9,8% de EB.

O ciclo metaplasia, displasia e carcinoma já foi objeto de numerosos estudos que apontam para o papel lesivo do ácido e da bile no esôfago distal^{1,11,12}. Estudos imuno-histoquímicos confirmaram esse achado, estudando o papel da ciclo-oxigenase (COX)-2 em resposta a pulsos de estímulo com ácido e bile ⁶⁹.

Com a maior atenção voltada para esse tema, pesquisas que indicavam a ocorrência de displasia e adenocarcinoma no EB, trouxeram considerável aumento nas controvérsias a respeito do diagnóstico e da conduta a ser tomada frente a essa patologia. Um fator muito importante no atual estado da questão é a falta de um exame, como um marcador, por exemplo, que pudesse determinar quais pacientes que, apresentando esofagite de refluxo, poderiam desenvolver EB. Além disso, apesar de todo o desenvolvimento das pesquisas nessa área, não se dispõe ainda de um método não invasivo que seja capaz de detectar ou afastar com alta acurácia e sensibilidade, a presença de displasia no EB. Atualmente, somente com o exame das peças cirúrgicas, submetidas inteiramente à exame histopatológico, pode-se excluir com razoável margem de

segurança a presença de displasia³⁴. Mesmo assim, o exame histológico das peças e biópsias ainda mostra grande variação interobservador, o que é objeto de vários estudos. Em 1988, Reid et al.⁷⁰ mostraram essa variação em um estudo multicêntrico padronizado, com lâminas revistas por oito especialistas de quatro centros de referência em displasia no EB. Nesse estudo, 28% dos patologistas foram incapazes de concordar se havia ou não displasia de qualquer grau nas lâminas apresentadas. Dez anos depois, em outro estudo sobre esse mesmo tema, Rex et al.⁷¹ selecionaram randomicamente 20 patologistas da comunidade médica em Indiana, EUA, e submeteram à análise desses profissionais, lâminas com diagnóstico já conhecido. Trinta e um por cento dos patologistas não diagnosticaram displasia de alto grau e 22% confundiram esse diagnóstico com câncer invasivo. Essa informação chama atenção para o fato de que um paciente portador de EB com displasia, cuja biópsia tenha atingido a área displásica, pode não ter o diagnóstico revelado em uma parcela significativa das vezes. Por esse motivo, vários métodos vêm sendo desenvolvidos para, digamos, “estadiar” o EB em *com* e *sem* displasia. Esses métodos podem ser divididos didaticamente da seguinte maneira: aqueles que tentam melhorar a acurácia das biópsias em detectar a displasia, primeiramente aumentando-lhes o tamanho e melhorando o ângulo de tomada dessas biópsias, por meio do emprego de pinças de maior tamanho e de outras com tamanho normal, mas anguladas de modo a biopsiar mais perpendicularmente a parede esofagiana⁷². Ainda visando melhorar a acurácia das biópsias, métodos que auxiliam a destacar a presença da displasia, tais

como a cromoendoscopia^{73,74,75,76}, a endoscopia com magnificação de imagem^{77,78}, o uso de ultra-sonografia endoscópica (USE) com transdutores de 20 a 30MHz⁷⁹ e a Fluorescência Induzida por laser⁸⁰, que realçariam a presença de displasia, tornando mais fácil as biópsias dirigidas. Outros métodos somente se propõem a tentar detectar as alterações displásicas sem a necessidade de remover tecidos, facilitando o diagnóstico direto e *in loco* da displasia. Dentre esses podemos citar a Espectroscopia Endoscópica por Luz Refletida, que percebe a diferença do comprimento de onda da luz refletida pelo tecido displásico⁸¹, e a Tomografia por Coerência Ótica, método semelhante à USE, mas que usa luz em vez de som, gerando uma imagem bidimensional de 360° da parede esofagiana⁸². Temos ainda o uso de substâncias que agiriam como marcadores tumorais como a E-cadherina-catenina, a p53 e as Glutathione Peroxidases pGPx (a forma excretada) e GI-GPx hoje estudados com especial interesse no EB^{83,84,113,121114,85}. Cada um desses métodos oferece vantagens e desvantagens e não existe ainda, na literatura, estudo amplo comparando-os.

Essa dificuldade em estadiar confiavelmente o EB, isto é, determinar com segurança se há ou não a presença de displasia, fez surgir diferentes condutas que utilizam diferentes técnicas frente a essa patologia. Nos casos de EB com displasia leve ou indefinido para displasia, a recomendação da American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) é a realização de endoscopia com biópsias no sexto e décimo segundo mês após a descoberta da displasia e, caso esta não seja mais detectada, endoscopia a cada um a três anos,

conforme o protocolo mencionado anteriormente. Caso a displasia permaneça, o caso deve ser individualizado e, dependendo da idade, do grau da esofagite e de outros fatores, o paciente seria submetido somente a acompanhamento endoscópico ou a outras terapias, dependendo da indicação do médico assistente do paciente⁴³. Essa mesma sociedade deixa claro que o papel da displasia denominada leve ou de baixo grau, ainda não está bem determinado segundo a literatura.

Ainda tomando como base as recomendações da ASGE, as biópsias para controle de cura dos casos deste presente estudo, foram realizadas três meses após o paciente ser considerado curado, justamente para evitar biopsiar alguma área ainda com processo inflamatório presente, o que poderia falsear o resultado da histopatologia.

Evidentemente, a dificuldade de escolha do método de tratamento é quase inexistente frente ao paciente que apresenta EB com displasia grave ou com adenocarcinoma. Na maior parte dos casos, a esofagectomia está indicada⁸⁶. Em casos selecionados, quando a camada interessada é apenas a mucosa, a conduta endoscópica de ablação do epitélio pode ser aplicada, usando preferencialmente técnicas como a mucosectomia endoscópica (ME), que permite o exame histológico da peça margem de ressecção no pós-operatório^{43,87}. Nos últimos 5 anos, alguns pesquisadores, vêm relatando o emprego de três técnicas de ablação, a terapia fotodinâmica (TFD), a mucosectomia endoscópica (ME) e a coagulação com plasma de argônio (CPA) no tratamento de casos selecionados de displasia grave e de carcinoma

intramucoso^{88,40,89,90}. A TFD apresenta alto custo e pouca ou nenhuma disponibilidade no Brasil. Ainda assim, cerca de um terço dos pacientes submetidos ao método, apresenta estenose de esôfago e fotosensibilidade com lesões de pele. Essas complicações variam de acordo com a substância sensibilizadora empregada¹¹².

A ME tem como vantagem a retirada da peça inteira ou em fragmentos que podem ser submetidos à exame. No entanto, esse método se aplica melhor a casos de lesões pequenas que caibam inteiras no dispositivo de sucção. A retirada de lesões maiores, em sucessivas aplicações, aumenta as complicações, tais como a perfuração e a permanência de lesão residual^{112105,88,90}.

A CPA destaca-se pela segurança e relativa facilidade de aplicação devido às características únicas já comentadas na INTRODUÇÃO.

Outras técnicas de ablação ainda estão disponíveis e cada uma parece apresentar vantagens ou desvantagens frente a determinadas condições. A eletrocoagulação multipolar (ECMP), o laser, o heater probe (HP), a terapia fotodinâmica (TFD), a mucosectomia endoscópica (ME) e a CPA, compõem o arsenal de métodos de ablação endoscópicos aplicáveis para o tratamento do EB^{66,87,91}. O emprego de crioterapia e do CAVITRON (aspirador ultra-sônico) só foi relatado em animais de experimentação⁹². O laser e a TFD, entre outros inconvenientes, revelam-se mais invasivos que a CPA e de custo muito alto⁹³. Além disso, o laser, por atuar em linha reta, dificulta a aplicação, uma vez que o esôfago pode ser tortuoso. A eletrocoagulação multipolar e o heater probe

pareceram de aplicação menos homogênea, já que precisam de contato com a parede do esôfago e apresentam maior risco de perfuração. A ME seria uma possibilidade, mas entre outras dificuldades, mostra-se um método de aplicação difícil e mais arriscado nos EB extensos⁹⁴, podendo deixar lesão residual. Mas em casos de lesões menores parece ser bastante útil, principalmente pelo fato de preservar a peça para exame histopatológico.

Um grande estudo randomizado sobre a conduta no EB, congregando 1.000 membros da Associação Americana de Gastroenterologia, foi conduzido por Falk et al.^{86,95}. Nessa amostragem foram separados dois grupos de profissionais, um com menos de 10 anos de prática da especialidade e outro com mais de 10 anos de prática. A esofagectomia foi indicada para displasia grave por 87% dos médicos com menos de 10 anos de prática e por 80% no grupo com mais de 10 anos de prática. A conduta preferida para EB com displasia leve foi o seguimento endoscópico com intervalo de seis meses por mais da metade dos dois grupos. Entretanto, no mesmo estudo mencionado anteriormente, Falk et al., verificaram que os grupos com menos de 10 e mais de 10 anos de prática indicavam a ablação do EB sem displasia em respectivamente 3% e 4% dos casos. Essa conduta parece indicar que uma parcela dos médicos norte-americanos consultados não confia inteiramente na conduta expectante, utilizando apenas o acompanhamento endoscópico, ou não acreditam no diagnóstico de ausência de displasia, preferindo eliminar o fator de risco que representa o EB por meio da ablação, em vez de optar por um método mais agressivo como a cirurgia. Alguns estudos sobre a aplicação

da CPA em EB sem displasia foram relatados por vários autores, alguns não americanos^{99,101,103}, mesmo antes do estudo de Falk et al., o que parece reforçar a questão da dificuldade de certeza quanto à inexistência de displasia no paciente em questão. Esse aspecto, por si só, levanta um outro problema além do risco de um falso diagnóstico de EB sem displasia: a questão do custo/benefício para o paciente. Em 2003, Glenn et al.⁹⁶, relataram em sua pesquisa uma situação hipotética, baseada em protocolos existentes, sobre um paciente de 30 anos de idade, que apresentou um suposto EB sem displasia. Seguindo-se o protocolo aceito, nos dias atuais, na prática clínica, recomendado pela American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)⁴³ que institui acompanhamento endoscópico a cada dois anos em média para lesões desse tipo, esse paciente seria submetido a aproximadamente 25 EGDs no curso de sua vida, estimando-se que ele vivesse até os 80 anos de idade. Isso parece ter um custo socioeconômico elevado, além do fator morbimortalidade, não desprezível, ligado ao procedimento.

Pelo exposto até agora, nota-se que a conduta no tratamento do EB mesmo sem displasia, ou com os vários graus desta e até mesmo havendo carcinoma intramucoso, ainda é controversa. Este presente estudo enfoca apenas uma das técnicas de ablação que é a CPA. Essa técnica, todavia, é hoje recomendada pela maioria dos autores, no tratamento do EB sem displasia, somente para estudos realizados com protocolo de pesquisa, como é o caso do estudo ora apresentado.

Com o conhecimento dos trabalhos experimentais de Keier et al.⁵⁸ em esôfago de cães, e do uso da CPA em endoscopia flexível proposto por Grund et al.^{60,97,98}, optou-se por conduzir esse estudo prospectivo em pacientes com algumas modificações que parecem ser de capital importância. Desse modo, os pacientes incluídos no protocolo foram submetidos a tratamento cirúrgico da DRGE antes de iniciar a ablação com CPA. Assim, o controle da DRGE seria assegurado pelo tratamento cirúrgico, evitando que o paciente apresentasse lesão esofagiana decorrente do refluxo por abandono de tratamento ou tratamento medicamentoso incorreto da DRGE. Essa conduta foi adotada baseada em evidências de que o tratamento cirúrgico da DRGE pode fazer com que haja uma parada de progressão do desenvolvimento do EB e talvez até sua regressão⁸⁶. Estaria, então, o doente em condições mais favoráveis para tratar o EB.

Na maioria dos trabalhos publicados nota-se que os pacientes são mantidos com inibidores de bomba de prótons (IBP) durante e após o tratamento com a CPA, sem terem sido submetidos à cirurgia. Contudo, não há evidências, na literatura, de que a manutenção de doses de IBP sirva para estacionar ou reverter o EB. Um estudo realizado por Basu et al.⁹⁹, com 51 pacientes portadores de EB que receberam aplicação da CPA e foram mantidos com doses de IBPs, não foi conclusivo e mostrou que a recidiva do EB foi maior em lesões mais longas e quando os pacientes diminuía ou paravam de tomar o IBP. Esse estudo contou com controle de pHmetria e de monitorização para refluxo alcalino.

Na verdade, existem pesquisas mostrando, por meio de monitorização do pH intragástrico, que mesmo com o paciente tomando doses terapêuticas de IBP duas vezes ao dia, há produção de ácido no estômago no período noturno. Esse estudo incluiu voluntários sadios e pacientes portadores de DRGE¹⁰⁰. Apenas em um trabalho os autores mencionam a administração de 60 mg de Omeprazol/dia, Guelrud et al., descrevem que houve regressão do EB com esta dosagem¹⁰¹. No estudo ora apresentado, mesmo os pacientes tendo sido submetidos ao tratamento cirúrgico da DRGE, o tratamento com IBP foi mantido durante todo o tempo e até que se considerasse o tratamento como terminado, com ou sem sucesso. Ao se comparar os resultados desta série com recentes trabalhos publicados, em que o tratamento cirúrgico para a DRGE foi realizado seguido de aplicação de CPA, os resultados são semelhantes ou melhores do que a maioria dos trabalhos nos quais não se adotou previamente o tratamento cirúrgico para a DRGE^{102,103}.

A terapia de ablação com plasma de argônio vem sendo bastante estudada, observando-se vários trabalhos que a consideram como método útil para casos selecionados, apesar de algumas críticas sobre o fato de, em alguns casos, ocorrer a presença de pequenas porções de epitélio colunar sob o revestimento escamoso neo-formado após a aplicação da CPA. Isso ocorreu em 2 (6,6 %) dos casos do presente estudo. Em um caso, o epitélio colunar especializado foi detectado na biópsia de controle, após três meses como achado de exame, pois a aparência endoscópica era de normalidade. No outro caso, notou-se discreta discromia no local que foi especificamente biopsiado. Ambos os casos

foram tratados novamente com CPA e desta vez houve ablação total da área sob o neo-revestimento. Convém ressaltar que nos casos de mucosa colunar residual sob o neo-revestimento, a mucosa pode ter, à endoscopia, aspecto de absoluta normalidade, havendo por isso necessidade de colher biópsias após o término do tratamento, respeitando-se o limite de tempo suficiente para que cesse a atividade inflamatória decorrente do procedimento. A ocorrência de metaplasia sob epitélio estratificado do esôfago não é fato novo, pois Sampliner et al.¹⁰⁴, em 1988, muito antes dos trabalhos experimentais de Keier et al. e Johanns et al., ambos de 1997^{58,59}, sobre o uso da CPA no esôfago, já descreviam o achado de epitélio colunar especializado sob o epitélio escamoso do esôfago. Esses pesquisadores encontraram em 7 pacientes, evidências à histologia de epitélio escamoso original do esôfago recobrimdo parte do EB em um grupo de 45 pacientes portadores de EB. Desses 7 pacientes, somente um havia sido submetido à cirurgia anti-refluxo. Os autores concluem que o fato do epitélio escamoso original do esôfago recobrir uma área de epitélio colunar especializado é mais freqüente do que se supunha e que esse comportamento não depende da presença de cirurgia anti-refluxo. Outro estudo de Van Laethen et al.¹⁰⁵, acirrou a discussão sobre esse assunto. Os autores descreveram um caso com presença de adenocarcinoma sob o neo-revestimento escamoso. Tratava-se de um paciente de 68 anos, portador de hérnia hiatal e EB com 8 cm de ECC, de formato circunferencial, submetido à CPA, mas que não fora submetido a tratamento cirúrgico da DRGE e sim mantido com doses de IBP (Omeprazol 40 mg/dia). Após 18 meses, a endoscopia revelou área de

abaulamento no local do neo-revestimento e a biópsia mostrou tratar-se de adenocarcinoma. Sabe-se das dificuldades de adesão ao tratamento clínico a longo prazo pelos pacientes, principalmente os idosos. E como visto anteriormente, a diminuição ou a não continuidade do tratamento clínico têm significativo impacto na recidiva do EB⁹⁹. Outro caso foi objeto de comentário por meio de comunicação por Shand et al., em 2001¹⁰⁶. Neste caso, assim como o primeiro, muitas questões ficam sem resposta. Tratava-se de paciente do sexo masculino, 67 anos, com queixa de desconforto epigástrico. A endoscopia com biópsia, revelou EB com 5 cm (não há descrição da forma), e displasia de baixo grau. Segundo o autor, foi realizado tratamento com a CPA Erbe APC 300 (não cita a regulagem do aparelho), em somente metade da lesão e prescrito Omeprazol 40 mg/dia/vo. Não há referencia a tratamento cirúrgico da DRGE. Dois meses depois, a endoscopia de controle mostrava que toda a lesão havia “desaparecido” (segundo o autor) sendo substituída por mucosa esofagiana normal. A histopatologia confirmou o achado e não mostrava mais nenhuma displasia. O autor não relata se aplicou a CPA na outra metade da lesão. Então o paciente desapareceu, faltando ao seguimento ambulatorial e não respondendo às chamadas. Quatro meses depois, retornou apresentando perda de peso significativa e disfagia. A EGD mostrou estenose ao nível da TEG e a biópsia mostrou adenocarcinoma indiferenciado. Foi solicitado tomografia de tórax e abdome que mostrou espessamento da parede do esôfago, mas sem metástases aparentes. O paciente foi operado e a laparotomia mostrou um tumor irresssecável, com extensa invasão local e metástase hepática. Neste

caso ainda, o autor estranha o “desaparecimento” da área não tratada pela CPA, e chama a atenção para a progressão da doença tão rápida, juntamente com a baixa acurácia da tomografia. Mas, diferente do caso citado por Van Laethen et al., não havia pequenas porções de epitélio glandular ou abaulamento visível no exame de controle. Na verdade, o revestimento colunar desaparecera, com relata o autor. Assim, não se poderia denominar este caso, como quer o título do trabalho, de “adenocarcinoma surgido em epitélio colunar esofágiano após tratamento com CPA”. Além de não haver mais a presença do referido epitélio, se houve câncer, possivelmente ele já estava lá. Uma pesquisa realizada na base de dados da “National Library of Medicine” na URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, resultou nestes dois únicos trabalhos publicados com o relato de adenocarcinoma envolvendo tratamento com a CPA até o ano de 2007. Nos dois casos discutidos anteriormente, não foi relatado a potência e o fluxo usados para a ablação¹¹¹. Sabemos que uma baixa potência tende a deixar mais áreas não tratadas que são difíceis de reconhecer no exame de controle, pois quando o aspecto da mucosa esofágica é normal ao exame endoscópico, a colheita de material é feita em locais escolhidos aleatoriamente, seguindo-se o protocolo dos quatro quadrantes anteriormente mencionados. Em contrapartida, aplicações de CPA com alta potência parecem exercer efeito ablativo eficiente, sem aumentar significativamente as complicações. Pelo menos duas comunicações, além do presente estudo, parecem mostrar estes achados. O primeiro estudo realizado por Schulz et al.¹⁰⁷, e comentado por Falk et al.¹⁰⁸, em revisão sobre DRGE e Barrett, aponta o uso da CPA regulada com

potência de 90 W em 73 pacientes portadores de EB sem displasia. O índice de ablação total foi de 98,6%, sendo que em 3 casos (4,3%) houve estenose discreta do esôfago que foi tratado com uma sessão de dilatação. Não houve perfuração, estenose severa ou óbitos neste estudo. O segundo estudo que ressalta a importância da alta potência na CPA foi realizado no Brasil e publicado por Pereira-Lima et al.¹⁰⁹, que mostraram casuística de 33 pacientes portadores de EB, 14 deles com displasia de baixo grau e um com displasia grave, submetidos a tratamento com a CPA, com o que denominaram “Coagulação com alta potência”. A extensão do EB coagulado não ultrapassava 4 cm por vez. Os resultados foram excelentes com restauração do epitélio original em 100% dos casos. Em 3 pacientes houve estenose do esôfago, que necessitou de dilatação. Outro paciente apresentou pneumomediastino e pequeno enfisema subcutâneo sem evidências de perfuração, sendo tratado clinicamente com bom resultado. Ocorre que a regulagem usada pelos autores (65-70 W com fluxo de gás não mencionado) é provavelmente muito semelhante à usada no presente estudo e, surpreendentemente, até as complicações encontradas se assemelham. Em outros dois estudos realizados com potência inferior a usada nesta pesquisa, e nas já relatadas, o resultado foi decepcionante, o que parece indicar que a regulagem do aparelho poderia desempenhar um papel importante no sucesso do tratamento. No primeiro desses estudos, conduzido por Kahaleh et al.¹¹⁰, os autores relatam a aplicação de CPA em 39 pacientes portadores de EB, sendo 7 com displasia de baixo grau. Os pacientes foram submetidos a sessões de CPA com regulagem de

potência em 60 W e fluxo de gás não relatado. Os pacientes não foram submetidos a tratamento cirúrgico para cura da DRGE e foram randomizados em dois grupos, recebendo 20 mg e 40 mg de Omeprazol/dia/vo, respectivamente. Os resultados foram decepcionantes, com recidiva de EB de até 62% após dois anos. Em outro estudo, desta vez relatado por Van Laethen et al.¹¹¹, os resultados obtidos com a aplicação da CPA em 31 pacientes, não operados e mantidos com dose de Omeprazol, 40 mg/dia/vo, foram igualmente ruins, obtendo-se re-epitelização completa com epitélio escamoso em apenas 61%, confirmada por histologia. Mas a potência e o fluxo usados não foram relatados. A incidência de sintomas tais como disfagia e odinofagia transitória e complicações como estenose, correlacionou-se com o tamanho da área tratada. Um dos achados desta pesquisa relaciona os sintomas pós-tratamento com as complicações, que aumentam quando é feito o tratamento com a CPA em áreas de EB maiores do que 4 cm de ECC. Esses achados relatados nos estudos mencionados, confirmam a importância da relação entre tamanho da área de aplicação da CPA *versus* incidência de complicações, que foi relatada em comunicação preliminar feita pelo autor do presente estudo em 1998¹¹³.

Houve dois casos de insucesso ocorridos no presente estudo. O primeiro foi de um paciente de 73 anos, sexo masculino, com EB apresentando MD com 3 cm de ECC. Foram realizadas três sessões e após o quarto mês, o paciente apresentava exame endoscópico sem anormalidades com AEBVE. As biópsias de controle mostraram um pequeno fragmento em que havia a presença de epitélio colunar tipo Barrett sob o revestimento estratificado. O paciente foi

submetido à nova sessão de CPA em toda a extensão da antiga lesão, e as novas biópsias de controle mostraram-se normais. O segundo caso era uma paciente do sexo feminino, 34 anos com EB extenso, apresentando MC com 15 cm de ECC. A paciente foi admitida em 1999 e após se submeter a ablações progressivas, houve estenose do esôfago, que foi dilatada, e junto a área de estenose persistia uma pequena área com aproximadamente 1,5 cm de ECC que apresentava EB persistentemente, apesar das várias aplicações de CPA. Essa paciente ainda está em tratamento e vem sendo seguida mensalmente com sessões de dilatação para manutenção do calibre esofágico e sessões de CPA. As últimas biópsias não revelaram mais a presença de EB e sim de epitélio colunar sem a presença de metaplasia intestinal. A paciente encontra-se em observação.

As complicações encontradas no presente estudo atingiram 6,6 %, estão dentro da média citada nos trabalhos de revisão sobre o assunto^{94,112,108,87} e continuam semelhantes ao estudo piloto apresentado pelo autor no DIGESTIVE DISEASE WEEK (1998)¹¹³. Dois casos de estenose de esôfago ocorreram em EB com MC em que foi realizada aplicação circular da CPA. Em um caso, o mesmo da recidiva já descrita, a paciente permanece em tratamento. Em outro caso, um paciente do sexo masculino, 12 anos, a estenose foi tratada com dilatações sucessivas, usando-se sondas dilatadoras. O paciente evoluiu bem e não houve necessidade de outras dilatações. A ocorrência de um caso de pneumomediastino, verificada no início da série (e, portanto, dentro da curva de aprendizado), certamente deveu-se à falha técnica na aplicação. Sabe-se que o

eletrodo deve ficar a 1 cm da parte aplicada, pois o método é sem contato. Quando por algum motivo aproxima-se demais o eletrodo da mucosa pode ocorrer insuflação de gás na intimidade dos tecidos. Como o argônio é um gás muito difusível pode haver acúmulo dele em espaços como o mediastino e peritônio. O tratamento é clínico, como relatado, e habitualmente não se observa aumento da morbidade. Quanto ao índice de ablação de 93,4%, este resultado reflete o sucesso do tratamento e é superior à maioria dos trabalhos da literatura, só sendo semelhante àqueles que utilizaram, como o presente estudo, o tratamento cirúrgico aliado à CPA e ao IBP¹⁰².

Mesmo com todo o avanço tecnológico disponível no tratamento do EB e da DRGE, não foi possível, ainda, tratar de modo completamente eficaz e seguro o refluxo gastroesofágico. O aparecimento da displasia e do adenocarcinoma no EB vêm sendo relatados com frequência crescente^{1,5}. Em 2002, Csendes et al.¹¹⁴ Acompanharam, em estudo prospectivo com 5 anos de duração, 161 pacientes portadores de EB que foram submetidos à cirurgia anti-refluxo, mas não trataram o EB. No final do estudo, 10,5% dos pacientes desenvolveram displasia no EB e 2,5% desenvolveram adenocarcinoma. Em 2004, o mesmo autor reportou casos de adenocarcinoma que surgiram muito tempo depois do tratamento cirúrgico anti-refluxo em pacientes com média de seguimento de 12 anos¹¹⁵. Em todos eles nenhum tratamento ablativo foi realizado no EB. Pesquisas efetuadas em outras frentes, como no campo da genética e biologia molecular, ainda não trouxeram a solução para a questão da conduta e tratamento do EB. Ao contrário, parecem questionar conceitos que estavam

bem estabelecidos na abordagem desta patologia. Pesquisadores como Carlson et al.¹¹⁶, em recente estudo, formulam a hipótese de que, uma vez havendo EB instalado, a progressão da metaplasia para formas de displasia e até de câncer não dependeria da realização da supressão do refluxo ácido, não importando o tratamento, clínico ou cirúrgico. O autor concluiu que a progressão da metaplasia para formas de displasia e até câncer deve-se a defeitos no reparo do DNA que são produzidos por lesões oxidativas (esofagite) e defeitos no ciclo de controle celular resultantes de mutação do gene p53, induzidas por esses eventos, antes de realizar-se a supressão ácida, isto é, durante a fase de agressão. Ressalta, ainda, que embora a supressão ácida seja efetiva em prevenir lesões oxidativas do DNA, não é efetiva em deter a progressão dos eventos disparados por essas lesões em pacientes que apresentam mutação no gene p53. O trabalho foi realizado com 21 pacientes e tem um seguimento que variou de 1 a 13 anos. Sabemos que o gene supressor de tumor p53 carrega uma fosfoproteína nuclear que funciona como fator de transcrição, controlando a expressão de muitos genes importantes na regulação do ciclo de vida celular. Essa mesma proteína é a responsável também por disparar o fenômeno da apoptose após certos tipos de lesão genômica^{117,118}. Os estudos de Chatelain et al. em 2003¹¹⁹, voltados para a pesquisa da expressão do p53 em peças cirúrgicas de EB, com displasia de alto grau e adenocarcinoma superficial, correlacionam a disfunção do p53 com a progressão para displasia e adenocarcinoma nesses casos. Outros estudos como o de Reid et al.¹²⁰, que analisaram biópsias de 325 pacientes com EB, parecem indicar que os

pacientes com alterações nesse gene, poderiam formar um grupo em que haveria progressão da metaplasia para formas de displasia ou câncer. O papel importante da lesão oxidativa também foi pesquisado por Mork et al.¹²¹, que recentemente isolaram dois tipos de enzimas, presentes na mucosa esofagiana, que se alteram quando há lesão oxidativa do esôfago: a Glutathione Peroxidases pGPx (a forma excretada) e a GI-GPx (a isoforma intracelular). Os autores estudaram a expressão dessas enzimas em pacientes com EB (n=12), pacientes que sofreram ablação do EB por CPA (n=10) e controles saudáveis (n=5). Nos pacientes com EB, a forma intracelular estava aumentada em relação ao controle. Nos pacientes que sofreram ablação do EB, com conseqüente restauração da mucosa esofagiana, os níveis intracelulares da GI-GPx estavam semelhantes ao controle normal, mostrando a sensibilidade dessas enzimas na detecção de lesões oxidativas. Li et al., em 2007¹²², publicaram estudo experimental em ratos submetidos à anastomose esôfagoduodenal para induzir a formação de EB e adenocarcinoma. Eles relataram que havia uma diminuição acentuada da expressão da enzima manganese superoxide dismutase (MnSOD) em relação aos controles normais quando o animal apresentava EB ou esofagite, e um aumento quando havia transformação para displasia e câncer. Talvez esses estudos apontem para a descoberta de marcadores genéticos preditivos para o risco de malignização no EB. Com os avanços da decodificação do genoma humano, talvez seja possível, em breve, detectar um evento que ainda nem ocorreu, mas que provavelmente ocorrerá em certos casos, e tomar medidas curativas para evitar

esse evento indesejável. Exemplo disso é o estudo de Doak et al.¹²³ que conclui que a instabilidade genética com a hiperploidia dos cromossomos 4 e 8, começa muito antes do que a displasia no EB. Ele estudou células obtidas por citologia esfoliativa em EB e em esôfago normal proximalmente ao EB, encontrando em quantidade significativa, as alterações descritas. Esses achados chamam a atenção sobre a importância da necessidade de eliminar precocemente o refluxo para evitar a lesão oxidativa celular. Mas como fazê-lo? As pesquisas parecem corroborar a idéia de que talvez fosse melhor tratar o EB, já que ainda não há um marcador genético confiável que permita selecionar quem vai ou não, ter displasia e câncer. Parece haver também provas de que a supressão ácida não impediria o aparecimento da displasia e do câncer em pacientes com mutação do p53, mas esse exame ainda é pouco disponível, caro e não apresenta provas incontestes de sua especificidade e acurácia. Portanto, a ablação do EB, como proposta no presente estudo, apresenta-se como uma alternativa viável e, parece, à luz dos conhecimentos atuais, proteger o paciente da progressão para displasia e câncer, já que trabalhos com seguimento longo, mostram que nem o tratamento clínico nem o cirúrgico são capazes de impedir o aparecimento de refluxo gastroesofágico, e conseqüentemente, da displasia e progressão para o câncer¹²⁴. O uso da CPA, quando usado com adequada regulação dos parâmetros do aparelho, aliado à correção cirúrgica do refluxo gastroesofágico e um seguimento cuidadoso, mostrou-se bastante efetivo em promover a ablação do EB.

Conclusões

Baseado nos resultados obtidos neste estudo concluímos:

- O uso da coagulação com plasma de argônio para promover a ablação do epitélio colunar especializado no Esôfago de Barrett é eficaz e seguro, alcançando elevado índice de ablação.
- O uso da coagulação com plasma de argônio no Esôfago de Barrett com extensão crânio-caudal maior que 4 cm, leva ao aparecimento de sintomas transitórios após o procedimento e ao aumento de complicações.

Referências Bibliográficas¹

1 Spechler, S.J.; Goyal, R.K. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology*, 1996; v. 110, p. 614-21.

2 Winters. C; Spurlin, GTJ; Chobanian, S.J. Barrett's esophagus: a prevalent occult complication of gastroesophageal disease. *Gastroenterology*. 1987; 92: 118-24.

¹ De acordo com:

1 - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Estrutura e apresentação de dissertações e teses. Annelise Carneiro da Cunha, São Paulo, Serviço de Biblioteca e Documentação, Segunda edição 2005.

2 - Abreviatura dos títulos dos periódicos conforme *LIST OF JOURNALS INDEXED IN INDEX MEDICUS*.

3 Bremner, C; Lynch, V; Ellis, F. Barret's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery*. 1970; 68: 209-16.

4 Gillen, P; Keeling, P.; Birne, P. Experimental columnar metaplasia in the canine esophagus. *Br. J. Surg*. 1988; 75: 113-4.

5 Cameron, A.J. Epidemiology of columnar lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin. North Am*. 1997; 26: 487-94.

6 Haggitt, R.C.; Rabinovitch, P.S.; Levine, D.S.; et al. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern. Med*. 2000; 132: 612-20.

7 Haggitt, R.C.; Dean, P.J. Adenocarcinoma in Barrett epithelium. In: Spechler SJ, Goyal, R.K. *Barrett's Esophagus: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York. *Elsevier Science Publishing Company*. 1985.

8 Tytgat, GNJ; Silverstein, F.E. Barret's Metaplasia. In: Tytgat GNJ, Silverstein FE. *Atlas of Gastrointestinal Endoscopy; second edition*, Philadelphia, *Lippincott*. 1991.

9 Barrett, N.R. The Lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery*. 1957; 41: 881-94.

10 Aprigliano, F. Síndrome de Barrett e adenocarcinoma do esôfago. *Tese Fac. de Medicina da UFRJ*. Rio de Janeiro. 1970.

11 Pollara, W.M. Regeneração da mucosa esofágica na presença de refluxo gastroesofágico. *Estudo experimental. Tese Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*. São Paulo. 1981.

12 Pollara, W.M. Esôfago de Barrett. Diagnóstico, tratamento e seguimento tardio. *Tese Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*. São Paulo. 1987.

13 Spechler, S.J.; Zeroogian, J.M.; Antonioli, D.A. Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Lancet*. 1994; 344: 1533-36.

14 Weinstein, M.W. The prevention and treatment of dysplasia in gastroesophageal reflux disease: the results and the challenges ahead. *Journ. Gastroenterol. Hepatol*. 2002; 17: 114-25.

15 Paull, A.; Trier, J.S.; Dalton, M.D.; Camp, R.C.; Loeb, P.; Goyal, R.K. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N. Eng. J. Med*. 1976; 295: 476-80.

16 Tileston, W. Peptic ulcer of the esophagus. *Am. J. Med. Sci*. 1906; 132: 240-265.

17 Stewart, M.I.; Hartfall, S.J. Chronic peptic ulcer of the esophagus. *J. Pathol Bact*. 1929; 32 :9-14.

18 Jackson, C. Peptic ulcer of the esophagus. *JAMA*. 1929; 92: 369-72.

19 Lyall, A. Chronic peptic ulcer of the esophagus: a report of eight cases. *Br. J. Surg*. 1937; 24: 534-47.

20 Chamberlin, D.T. Peptic ulcer of esophagus. *Am. J. Dig. Dis*. 1939; 5: 725-30.

21 Allison, P.R. Peptic ulcer of oesophagus. *Thorax*. 1948; 3: 20-42.

22 Dick, R.C.S.; Hurst, A. Chronic peptic ulcer of oesophagus and its association with congenitally short oesophagus and diaphragmatic hernia. *Q. J. Med*. 1942; 11: 105-20.

23 Frindlay, L; Kelley, A.B. Congenital shortening of the esophagus and the thoracic stomach results there. *Proc. R. Soc. Med.* 1931; 24: 1561-78.

24 Barrett, N.R. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis." *Br. J. Surg.* 1950; 38: 175-82.

25 Bosher, L.H.; Taylor, F.H. Heterotopic gastric mucosa in the esophagus with ulceration and stricture formation. *J. Thorac. Surg.* 1951; 21: 306-12.

26 Morson, B.C.; Belcher, J.R. Adenocarcinoma of the esophagus and ectopic gastric mucosa. *Br. J. Cancer.* 1952; 6: 127-30.

27 Aprigliano, F.; Cavalcanti, A. Epitélio colunar revestindo o esôfago (Apresentação de dois casos). *Lab. Clin.* 1958; 38: 87-90.

28 Paulino, F.; Aprigliano, F.; Cavalcanti, A. Úlcera de Barrett. *Rev. Bras. Cir.* 1960; 39: 457-62.

29 Allisson, P.R.; Johnstone, A.S. The esophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax.* 1953; 8: 87-101.

30 Burgess, J.N.; Payne, W.S.; Andersen, H.A.; Weiland, L.H.; Carison, H.C. Barrett esophagus: the columnar-epithelial-lined lower esophagus. *Mayo Clin. Proc.* 1971; 46: 728-34.

31 Abrams, L; Heath, D. Lower oesophagus lined with intestinal and gastric epithelia. *Thorax.* 1965; 20: 66-72.

32 Levine, D.S.; Rubin, C.E.; Reid, B.J. Specialized metaplastic columnar epithelium in Barrett's esophagus. A comparative transmission electron microscopic study. *Lab. Invest.* 1983; 60: 418-32.

33 Berenson, M.M.; Herbst, J.J.; Freston, J.W. Enzyme and ultrastructural characteristics of esophageal columnar epithelium. *Am. J. Dig. Dis.* 1974; 19: 895-907.

34 SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA. *Endoscopia Digestiva*. São Paulo. Medsi. 1994 cap. 3: 516.

35 Kim, R; Rose, S; Shar, A.O. Extent of Barrett's metaplasia: a prospective study of the serial change in area of Barrett's measured by quantitative endoscopic imaging. *Gastrointestinal Endosc.* 1997; 45: 456-62.

36 Kim, R.; Rose, S.; Shar, A.O. Quantitative endoscopy: precise computerized measurement of metaplastic epithelial surface area in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1995; 108: 360-6.

37 Pera, M.; Cameron, A.J.; Trastec, V.F. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology*. 1993; 104: 510-13.

38 Spechler, S.J. Barrett's esophagus. *Semin Oncol.* 1994; 21: 431-37.

39 Sampliner, R.E. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93:1028-1031.

40 Sampliner, R.E. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 1888-1895.

41 Duranceau, A. Pera, M. Barrett's esophagus. *Chest Surgery Clinics of North America*. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 2002; 12: 207.

42 May, A.; Gossner, L.; Pech, O.; Muller, H.; Vieth, M.; Stolte, M.; Ell, C. Intraepithelial high grade neoplasia and early adenocarcinoma. In: short-segment Barrett's esophagus (SSBE): Curative treatment using local endoscopic treatment techniques. *Endoscopy*. 2000; 8: 604-10.

43 AMERICAN SOCIETY FOR GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY (ASGE). *Guidelines for columnar Epithelium-lined Esophagus* (Barret's Esophagus), USA. 2003; 2.

44 Pera, M.; Cameron, A.J.; Trastec, V.F. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology*. 1993; 104: 510-13.

45 Langman, J. *Embriologia médica*. 2.ed. São Paulo. Atheneu Editora São Paulo S. A.1970; 412.

46 Duranceau, A.; Pera, M. Barret's esophagus. *Chest Surgery Clinics of North America*. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 2002; 12: 207.

47 Hayward, J. The lower end of the esophagus. *Thorax*. 1961; 16: 36-41.

48 Li, H.; Walsh, T.N.; O'dowd, G. Mechanisms of columnar metaplasia and squamous regeneration in experimental Barret's esophagus. *Surgery*. 1994; 115: 176-81.

49 Jankowski, J.A; Wright, N.A.; Meltzer, S.J. Molecular evolution of the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. *Am. J. Pathol*. 1999; 154: 965-73.

50 Pera, M.; Brito, M.J. Duodenal-contents reflux esophagitis induces de development of glandular metaplasiaand adenosquamous carcinoma in rats. *Carcinogênesis*. 2000; 21: 1587-91.

51 Netter, F.H. Colecion *Ciba de Ilustraciones Médicas, Sistema Digestivo Superior*. Barcelona. Salvat Editores. 1987; 203.

52 Testut, L.L.; Latarget, A. *Tratado de Anatomia Humana*. Barcelona. Salvat Editores. 1976; 4.

53 Testut, L.; Jacob, O. *Compendio de Anatomia Topografica*. Barcelona. Salvat Editores. 1974; 481.

54 Spechler, S.J. The role of gastric carditis in metaplasia and neoplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology*. 1999; 117: 218-28.

55 Weinstein, W.M.; Ippoliti, A.F. The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets. *Gastrointestinal Endosc*. 1996 Jul; 44(1): 91-5.

56 Heitmiller, R.F. Prophylactic esophagectomyin Barrett esophaguswith high grade displasia. *Langenbecks Arch Surg*. 2003; 388: 2: 83-7.

57 Sampliner, R.E.; Garewal, H.S.; Fennerty, M.B. Reversal of Barrett's esophagus with acid suppression and multipolar electrocoagulation: Preliminary results. *Gastrointestinal Endosc*. 1996; 44: 532-51.

58 Keier, S.K.; Keier, L.M.; Josephs, L. Argon plasma coagulation: comparison to other candidate therapies for Barrett's ablation using the canine esophagus. *Gastrointestinal Endosc.* 1997; 45: 321-3.

59 Johanns, W.; Luis, W.; Janssen, J. Argon plasma coagulation (APC). In: gastroenterology: experimental and clinical experiences. *Eur J. Gastroenterol Hepatol.* 1997; 9: 581-87.

60 Grund, K.E.; Zindel, C.; Farin, G. Argon plasma coagulation (APC) through a flexible endoscope. Evaluation of a new therapeutic method after 1606 uses. *Disch. Med. Wochenschr.* 1997; 122: 14: 432-38.

61 Farin, G.; Zindel, C.; Grund, K.E. Technology of argon plasma coagulation with particular reference to endoscopic applications. *End. Surg.* 1994; 2: 71-7.

62 Sampliner, R.E.; Garewal, H.S.; Fennerty, M.B. Lack of impact of therapy on extent of Barrett's esophagus in 67 patients. *Dig. Dis. Sci.* 1990; 35: 93-6.

63 Lavine, D.S. Management of of dysplasia of the columnar-lined esophagus. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 1997; 26: 613-34.

64 Barrett, N.R. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis". *Br. J. Surg.* 1950; 38: 175-82.

65 Pera, M. Epidemiology of esophageal cancer, especially adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Recent Cancer Res.* 2000; 155: 1-14.

66 Fenerty, B.M. AMERICAN SOCIETY FOR GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY. (ASGE), CLINICAL UPDATE, *What is the role of endoscopy in the management of Barrett's esophagus?* USA. 2003; 11: 1: 4.

67 Gerson, L.B.; Shetler, K.; Triadafilopoulos, G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology*. 2002; 123: 461-7.

68 Ghorai, R.; Rex, D.; Cummings, O. Screening for Barrett's in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastrointestinal Endosc*. 2001; 53: 61.

69 Dubois, R.; Abramson, S.; Crofford. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB. J*. 1998; 12: 1063-73.

70 Reid, B.J.; Haggitt, R.C.; Rubin, C.E.; Roth, G.; Surawicz, C.M.; Van Belle, G.; Lewin, K.; Weinstein, W.M.; Antonioli, Goldman H.; et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum. Pathol*. 1988; 19: 2: 166-78.

71 Rex, D.K.; Alikhan, M.; Cummings, O.; Ulbright, T.M. Accuracy of pathologic interpretation of colorectal polyps by general pathologists in community practice. *Gastrointestinal Endosc*. 1999; 50: 4: 468-74.

72 Dolwani, S.; Saleen, H.; Thompson, I.W.; Allison, M.C. A comparison of three types of biopsy forceps in the endoscopic surveillance of Barrett's oesophagus. *Endoscopy*. 2002; 34: 12: 946-49.

73 Kiesslich, R.; Hahn, M.; Hermann, G.; Jung, M. Screening for specialized columnarepithelium with methilen blue: cromoendoscopy in patients with Barrett's esophagus and a normal control group. *Gastrointestinal Endosc.* 2001; 53: 47-52.

74 Canto, M.I.; Setrakian, S.; Petras, R.E.; Blades, E.; Chak, E.; Sivak, M.V. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endosc.* 1996; 44: 1-7.

75 Canto, M.I.; Setrakian, S.; Willis, J.; Chak, A.; Petras, R.; Powe, N.R. Methylene blue-directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endosc.* 2000; 51: 560-68.

76 Guelrud, M.; Herrera, I. Acetic acid improves identification of remnant islands of Barrett's epithelium after endoscopic therapy. *Gastrointestinal Endosc.* 1998; 47: 512-15.

77 Guelrud, M.; Herrera, I.; Essenfeld, H.; Cas Iro J. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endosc.* 2001; 53: 559-565.

78 França, L.G.P. *Endoscopia com magnificação de imagem, cromoscopia e uso do ácido acético no esôfago de Barrett [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 2004.

79 Waxman, I.; Raju, G.S.; Critchlow, J.; Antonioli, D.A.; Spechler, S.J. High-frequency probe ultrasonography has limited accuracy for detecting invasive adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma: a case series. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 8: 1773-9.

80 Elkhoury, F.; Sahai, A.V. Endoscopy in Barret's esophagus. In: Duranceau, A., Pera, M. Barret's esophagus. Philadelphia, W.B. Saunders Co. *Chest Surgery Clinics of North America*. 2002; 12: 1, p. 25-37.

81 Wong Kee Song, L.M. Optical spectroscopy for the detection of dysplasia in Barrett's esophagu. *Clin. Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3: 7: 1: 2-7.

82 Li, X.D.; Boppart, S.A.; Van Dam, J. Optical coherence tomography. Advanced technology for the endoscopic imaging of Barret's esophagus. *Endoscopy*. 2000; 32: 12: 921-30.

83 Younes, M.; Lebovitz, R.M.; Lechago, L.V. p53 protein accumulation in Barret's metaplasia,dysplasia and carcinoma: a follow up study. *Gastroenterology*. 1993; 105: 6: 1637-42.

84 Seery, J.P.; Syrigos, K.M.; Karayanakis, A.J.; Valizadeh, A. Abnormal expresson of E-cadherin-catenin complex in dysplstic Barret's esophagus. *Acta Oncol*. 1999; 38: 7: 945-8.

85 Skacel, M.; Petras, R.E.; Rybicki, L.A.; Gramlich, T.L.; Richter, J.E.; Falk, G.W.; Goldblum, J.R. p53 expression in low grade dysplasia in Barrett's esophagus: correlation with interobserver agreement and disease progression. *Am. J. Gastroenterol*. 2002. Oct; 97 (10): 2508-13.

86 Falk, G.W.; Ours, T.M.; Richter, J.E. Practice patterns for surveillance of Barrett's esophagus in the United States. *Gastrointestinal Endosc.* 2000; 52: 2: 197-203.

87 Eisen, G.M. Ablation therapy for Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endosc.* 2003; 58: 5:760-769.

88 Van Laethen, J.L.; Jagodzinski, R.; Peny, M.O.; Cremer, M.; Deviere, J. Argon plasma coagulation in the treatment of Barrett's high grade dysplasia and in situ adenocarcinoma. *Endoscopy.* 2001; 33: 3: 257-6.

89 May, A.; Gossner, L.; Pech, O.; Fritz, A.; Gunter, E.; Muller, H.; Ell, C. Local endoscopic therapy for Intraepithelial high grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's esophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J. Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14: 10: 1085-91.

90 Nijhawan, P.K.; Wang, K.K. Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high grade dysplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endosc.* 2000; 52: 3: 328-32.

91 Walker, S.J.; Selvasekar, C.R.; Birbeck, N. Mucosal ablation in Barrett's esophagus. *Dis. Esophagus.* 2002; 15 (1): 22-9.

92 Bremner, R.M.; Mason, R.J.; Bremner, C.G.; et al. Ultrasonic epithelial ablation of the lower esophagus without stricture formation. A new technique for Barrett's ablation. *Surg. Endosc.* 1998; 12: 342-6.

93 Salo, J.A.; Salminen, J.T.; Kiviluoto; et al. Treatment of Barrett's esophagus

By endoscopic laser ablation and antireflux surgery. *Ann. Surg.* 1998; 227: 40-4.

94 Walker, S.J.; Selvasekar, C.R.; Birbeck, N. Mucosal ablation in Barret's esophagus. *Dis. Esophagus.* 2002; 15: 1: 22-31.

95 Falk, G.W. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus, risk stratification and cancer risk. *Gastrointestinal Endosc.* 1999; 49: 29-34.

96 Glenn, M.E. Ablation therapy for Barret's esophagus *Gastrointestinal Endosc.* 2003. 58 (5): 760-69.

97 Farin, G.; Zindel, C.; Grund, K.E. Technology of argon plasma coagulation with particular reference to endoscopic applications. *End. Surg.* 1994; 2: 71-7.

98 Farin, G.; Torek, D.; Grund, K.E. Endoscopic argon plasma coagulation (APC) first clinical experiences in flexible endoscopy. *End. Surg.* 1994; 2: 42-6.

99 Basu, K.K.; Pick, B.; Bale, R.; West, K.P.; De Caestecker, J.S. Efficacy and one year follow up of argon plasma coagulation therapy for ablation of Barrett's oesophagus: factors determining persistence and recurrence of Barrett's epithelium. *Gut*. 2002. Dec. 51 (6): 776-80.

100 Peghuini, P.L.; Katz, P.O.; Bracy, N.A.; Castell, D.O. Nocturnal recovery of gastric acid secretion of twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am. J. Gastroenterol*. 1998; 93: 5: 763-7.

101 Guelrud, M.; Herrera, I. Multipolar electrocoagulation in the treatment of Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endosc*. 1997; 45: AB69.

102 Morino, M.; Rebecchi, F.; Giaccone, C. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus using argon plasma coagulation, following surgical laparoscopic fundoplication. *Surg. Endosc*. 2003; 17: 4: 539-42.

103 Tigges, H.; Fuchs, K.H.; Maroske, J. Combination of endoscopic argon plasma coagulation and antireflux surgery for treatment of Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Surg*. 2001; 5: 3: 251-9.

104 Sampliner, R.E.; Steinbronn, K.; Garewal, H.S.; Riddell, R.H. Squamous mucosa overlying columnar epithelium in Barrett's esophagus in the absence of anti reflux surgery. *Am. J. Gastroenterol*. 1988; 3: 510-2.

105 Van Laethen J.L.; Peny, M.O.; Salmon, I.; Cremer, M.; Deviere, J. Intramucosal adenocarcinoma arising under squamous reepithelialisation of Barrett's esophagus. *Gut*. 2000; 46: 4: 574-7.

106 Shand, A.; Dallal, H.; Palmer, K.; Ghosh, S.; Macintire, M. Adenocarcinoma arising in columnar lined oesophagus following treatment with argon plasma coagulation. *Gut*. 2001; 48: 4: 580-1.

107 Schulz, H.; Miehlke, S.; Vieth, M.; Stolte, M. Ablation of Barrett's epithelium by endoscopic argon plasma coagulation in combination of high-dose omeprazole. *Gastrointestinal Endosc*. 2000; 51: 659-63.

108 Falk, G.W. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2001; 33: 2: 109-18.

109 Pereira Lima, J.C.; Busnelo, J.V.; Saul, C.; Toneloto, E.B.; Lopes, C.V. High power setting APC for the eradication of Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol*. 2001; 95: 7: 1661-8.

110 Kahaleh, M.; Van Laethen, J.L.; Nagy, N.; Cremer, M.; Deviere, J. Long-term follow-up and factors predictive of recurrence in Barrett's esophagus treated by argon plasma coagulation and acid suppression. *Endoscopy*. 2002; 34: 12: 950-5.

111 Van Laethen, J.L.; Peny, M.O.; Salmon, I.; Cremer, M.; Deviere, J. Eradication of Barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid suppression: immediate and mid term results. *Gut*. 1998; 43: 747-51.

112 Weinstein, W.M. Quadrennial review – The prevention and treatment of dysplasia in gastroesophageal reflux disease: the results and the challenges ahead. *J. Gast. Hepatol*. 2002; 17: 114-25.

113 Hashiba, K.; Brasil, H.A.; Moribe, D.; D'Assunção, M.A.; Armelini, S.T.; Capellanes, C.A. Is argon plasma coagulation (APC) effective in Barret's esophageal mucosa ablation therapy? [Apresentado no Digestive Disease Week, New Orleans, USA] *Gastrointestinal Endosc*. 1998; 49: 4: Parte 2: AB52.

114 Csendes, A.; Burdiles, P.; Braghetto, I.; Korn, O. Adenocarcinoma appearing very late after antireflux surgery for Barrett's esophagus: long-term follow-up, review of the literature, and addition of six patients. *Ann. Surg*. 2002; 235: 2: 178-85.

115 Csendes, A.; Burdiles, P.; Braghetto, I.; Smok, G.; Castro, C.; Korn, O.; Henriquez, A. Dysplasia and adenocarcinoma after classic antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus: the need for long-term subjective and objective follow-up. *J. Gastrointestinal Surg*. 2004; 8: 4: 434-41.

116 Carlson, N.; Lechago, J.; Richter, J.; Sampliner, R.E. Acid suppression therapy may not alter malignant progression in Barret's metaplasia showing p53 protein accumulation. *Am. J. Gastroenterol*. 2002; 97: 6: 1340-5.

117 Bian, Y.S.; Osterheld, M.C.; Bosman, F.T.; Benhattar, J. p53 gene mutation and protein accumulation during neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Modern Pathology*. 2001; 14: 397-403.

118 Kastan, M.B.; Onyekwere, O.; Sidransky, D.; Volgestein, B. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Res*. 1991; 51: 6304-11.

119 Chatelain, D.; Flejou, J.F. High-grade dysplasia and superficial adenocarcinoma in Barrett's esophagus: histological mapping and expression of p21 and Bcl-2 oncoproteins. *Virchow Arch*. 2003; 442: 1: 18-24.

120 Reid, B.J.; Prevo, L.J.; Galipeau, P.C.; Sanchez, C.A. Predictors of progression in Barrett's esophagus II: baseline (p53) loss of heterozygosity identifies a patient subset at increased risk for neoplastic progression. *Am. J. Gastroenterol*. 2001; 96: 10: 2839-48.

121 Mork, H.; Sheurlen, M.; Al-Taie, O.; Zierer, A. Glutathione peroxidase isoforms as part of the local antioxidative defense system in normal and Barrett's esophagus. *Int. J. Cancer*. 2003; 105: 3: 300-4.

122 Li, Y.; Wo, J.M.; Su, R.R.; Ray, M.B.; Martin, R.C. Alterations in Manganese Superoxide Dismutase Expression in the Progression From Reflux

esophagitis to Esophageal Adenocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* in press May 2; 2007.

123 Doak, S.H.; Jenkins, G.J.; Parry, E.M.; D'Souza, F.R. Chromosome 4 hyperploidy represents an early genetic aberration in premalignant Barrett's esophagus. *Gut.* 2003; 52: 5: 623-8.

124 Parrilla, P.; Martinez De Haro, L.F.; Ortiz, A.; Munitiz, V.; Molina, J.; Bermejo, J.; Canteras, M. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Ann. Surg.* 2003; 237: 3: 291-8.