

**LÍVIA GOMES PEREIRA FRANÇA**

Endoscopia com magnificação de  
imagem, cromoscopia e uso do ácido  
acético no esôfago de Barrett

Dissertação apresentada à Faculdade  
de Medicina da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Ciências.

Área de concentração: Cirurgia do  
Aparelho Digestivo

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sakai

SÃO PAULO  
2004

**LÍVIA GOMES PEREIRA FRANÇA**

Endoscopia com magnificação de  
imagem, cromoscopia e uso do ácido  
acético no esôfago de Barrett

Dissertação apresentada à Faculdade  
de Medicina da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Ciências.

Área de concentração: Cirurgia do  
Aparelho Digestivo

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sakai

SÃO PAULO  
2004

**FICHA CATALOGRÁFICA**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

França, Livia Gomes Pereira

**Endoscopia com magnificação de imagem, cromoscopia e uso do ácido acético no esôfago de Barrett** / Livia Gomes Pereira França. -- São Paulo, 2004.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: Paulo Sakai.

Descritores: 1.ESÔFAGO DE BARRETT/diagnóstico 2.METAPLASIA/  
diagnóstico 3.NEOPLASIAS INTESTINAIS/diagnóstico 4.ENDOSCOPIA DO  
SISTEMA DIGESTIVO/métodos 5.AZUL DE METILENO/uso diagnóstico  
6.ÁCIDO ACÉTICO/uso diagnóstico 7.FATORES DE RISCO

USP/FM/SBD-076/04

A meus pais, Luiz e Irene, base de minha formação e crescimento, minha gratidão pelo apoio e conhecimentos transmitidos.

A Durval, companheiro de todos os momentos, pela paciência e auxílio na realização desse trabalho.

A meu irmão Gustavo, pelo exemplo de disciplina e dedicação em tudo que faz.

## Agradecimentos

Ao Dr. Shinichi Ishioka, diretor do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, meus agradecimentos pela receptividade em seu serviço.

Ao Prof. Dr. Joaquim José Gama-Rodrigues, Chefe da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do HC-FMUSP e Coordenador da Pós-Graduação do Programa de Cirurgia do Aparelho Digestivo HC-FMUSP, por seu empenho e estímulo à realização deste estudo.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, orientador do meu mestrado, grande responsável por minha formação de endoscopista, exemplo de profissional dedicado e disciplinado. Sempre disponível na orientação deste estudo.

Ao Dr. Dalton Marques Chaves, grande responsável pelo incentivo, criação e desenvolvimento deste estudo.

Ao Prof. Dr. Ivan Cecconello, Chefe do Grupo de Cirurgia do Esôfago pelo encaminhamento dos pacientes provenientes de seu ambulatório.

Aos amigos do Serviço de Endoscopia do HC-FMUSP, Dra. Adriana Safatle Ribeiro, Dr. Eduardo Hourneaux Moura, Dr. Edson Ide, Dra. Elisa Baba, Dra. Eunice Komo Chiba, Dr. Everson Artifon, Dr. Fauze Maluf Filho, Dra. Jeane Martins Mello, Dr. Koshiti Hondo, Dr. Renato Baracat, Dr. Sérgio Eiji Matuguma, Dr. Sonia Nadia Fylyk, Dr. Toshiro Tomishige, Dr. Fábio Hondo e aos colegas estagiários, pela compreensão e amizade que desenvolvemos neste período de convivência.

Aos colaboradores do Serviço de Anatomia Patológica do HC-FMUSP, Dr. Kiyoshi Iriya e Dr. Humberto Kishi.

Aos funcionários de enfermagem do Serviço de Endoscopia do HC-FMUSP, Luiz Cláudio Alves, Roberto Maximiano, Enfa. Maria da Graça Silva, Sônia Cezário, Roberta Nascimento, Maria Ivoneide Silva, Telma Lúcia Miquele, Querida Caritas Camargo, Aparecida Lopes e Rosemeire Lima pela grande ajuda nos exames laboratoriais.

Às funcionárias da secretaria e da recepção do Serviço de Endoscopia do HC-FMUSP, Maria José Ferreira Rosa, Maria Júlia Carneiro de Barros, Mary Lucy Correa de Freitas, Karina Vieira Ferreira e Suzydarley Aparecida Guimarães sempre dispostas a colaborar.

Às secretarias da Pós-Graduação do Programa de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Myrtes, Sandra e Vilma, por sua dedicação e disposição em auxiliar no andamento deste estudo.

## SUMÁRIO

**Lista de tabelas**

**Lista de figuras**

**Resumo**

**Summary**

<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Pacientes e Métodos.....</b>	<b>6</b>
3.1. Casuística.....	6
3.2. Critérios de Inclusão.....	6
3.3. Critérios de exclusão.....	7
3.4. Método.....	8
3.4.1. Características clínicas.....	8
3.4.2. Características endoscópicas.....	8
3.4.3. Preparo para o exame endoscópico.....	9
3.4.4. Especificações dos equipamentos endoscópicos.....	9
3.5. Procedimentos endoscópicos.....	10
3.5.1. Endoscopia convencional com biópsias seriadas.....	11
3.5.2. Cromoscopia com azul de metileno seguida de magnificação de imagem.....	11
3.5.3. Protocolo de biópsias .....	13
3.6. Análise histopatológica.....	13
3.7. Análise das complicações.....	14
3.8. Análise estatística.....	14
<b>4. Resultados.....</b>	<b>16</b>
4.1. Características clínicas.....	16
4.2. Características endoscópicas.....	18
4.3. Padrões de coloração após aplicação do azul de metileno.....	21
4.4. Padrões de apresentação a magnificação de imagem.....	22
4.5. Primeira análise: estudo comparativo dos métodos.....	26
4.6. Segunda análise: estudo da eficácia da cromoscopia e da magnificação de imagem.....	30
4.7. Tratamento.....	32
4.8. Complicações.....	33
<b>5. Discussão.....</b>	<b>34</b>
5.1. Considerações finais.....	55
<b>6. Conclusões.....</b>	<b>57</b>
<b>7. Referências bibliográficas.....</b>	<b>58</b>

**APÊNDICE**

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b> - Características clínicas dos pacientes avaliados.....	17
<b>TABELA 2</b> - Características endoscópicas.....	19
<b>TABELA 3</b> - Características endoscópicas: alterações da superfície mucosa.....	19
<b>TABELA 4</b> - Diagnóstico histológico das biópsias obtidas das áreas coradas e não coradas.....	22
<b>TABELA 5</b> - Diagnóstico histológico das biópsias obtidas das áreas quanto ao padrão de magnificação.....	23
<b>TABELA 6</b> - Diagnóstico final dos dois métodos endoscópicos avaliados.....	27
<b>TABELA 7</b> - Características endoscópicas e resultado histológico dos pacientes com displasia ou adenocarcinoma.....	28
<b>TABELA 8</b> - Acurácia dos padrões em detectar MIE.....	31
<b>TABELA 9</b> - Acurácia dos padrões em detectar displasia/adenocarcinoma....	31

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> – Aparelho de endoscopia digestiva alta com magnificação de imagem.....	10
<b>FIGURA 2</b> - Materiais utilizados.....	13
<b>FIGURA 3</b> - Achados endoscópicos.....	20
<b>FIGURA 4</b> - Padrão após cromoscopia homoganeamente corado.....	24
<b>FIGURA 5</b> - Padrão após cromoscopia homoganeamente corado.....	24
<b>FIGURA 6</b> - Padrão após cromoscopia misto.....	24
<b>FIGURA 7</b> - Exemplos dos padrões à cromoscopia.....	24
<b>FIGURA 8</b> - Padrão a magnificação de imagem tipo amorfo.....	25
<b>FIGURA 9</b> – Padrão a magnificação de imagem tipo circular.....	25
<b>FIGURA 10</b> – Padrão a magnificação de imagem tipo cerebriforme.....	25
<b>FIGURA 11</b> – Alterações de relevo mucoso.....	29
<b>FIGURA 12</b> - Ilustrações da histologia.....	29
<b>GRÁFICO 1</b> – Padrões de coloração após aplicação do azul de metileno .....	21
<b>GRÁFICO 2</b> – Padrões de apresentação à magnificação de imagem .....	22
<b>GRÁFICO 3</b> - Comparação da frequência diagnóstica de MIE e displasia /adenocarcinoma entre biópsias direcionadas pela cromoscopia/magnificação de imagem e biópsias direcionadas pelo método convencional.....	27

## RESUMO

FRANÇA, L.G.P. **Endoscopia com magnificação de imagem, cromoscopia e uso do ácido acético no esôfago de Barrett.** São Paulo, 2004. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Esôfago de Barrett é definido como a substituição do epitélio escamoso normal por epitélio colunar com metaplasia intestinal especializada (MIE), tendo como causa a persistência do refluxo gastro-esofágico. Seu diagnóstico é baseado na identificação endoscópica e na confirmação histológica da presença de MIE. Esôfago de Barrett é a principal causa do desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico. Aos pacientes com esôfago de Barrett é recomendada vigilância endoscópica com biópsias seriadas tentando-se diagnosticar, precocemente, lesões precursoras ou o adenocarcinoma em estágio precoce e factível de resposta à terapia. O aumento da incidência do adenocarcinoma tem contribuído para o estudo de novas técnicas endoscópicas visando melhorar a detecção destas lesões. Este estudo foi realizado objetivando-se avaliar a eficácia da cromoscopia com azul de metileno, associada a magnificação de imagem com ácido acético, na detecção de MIE, displasia e adenocarcinoma. Prospectivamente, 35 pacientes com diagnóstico de esôfago de Barrett em acompanhamento ambulatorial, com extensão superior a 2,0 cm, realizaram dois exames de endoscopia digestiva alta, sendo um convencional com biópsias seriadas e um segundo com aplicação de azul de metileno, seguida do ácido acético, magnificação de imagem e biópsias. Realizaram-se biópsias adicionais de qualquer alteração do relevo mucoso. A frequência diagnóstica da metaplasia intestinal especializada foi de 71,4% e 77,1% para biópsias orientadas pelo método convencional e pelo método da cromoscopia/magnificação de imagem, respectivamente ( $p=0,41$ ). Frequência de displasia ou adenocarcinoma foi de 9% para as biópsias orientadas pelo método convencional e 6% para biópsias orientadas pela

cromoscopia/magnificação de imagem. Tanto os pacientes com displasia de alto grau quanto aqueles com adenocarcinoma apresentaram alterações em sua superfície mucosa visíveis em ambos os métodos endoscópicos. A sensibilidade e a especificidade da cromoscopia, quando avaliamos as áreas coradas em detectar MIE foi de 88% e 50%, respectivamente. A sensibilidade e a especificidade das áreas não coradas em detectar displasia e/ou adenocarcinoma foi de 75% e 100%, respectivamente. A sensibilidade e a especificidade da magnificação de imagem, quando avaliamos as áreas com padrão viliforme em detectar MIE foi 88% e 50%, respectivamente. Tanto a sensibilidade quanto a especificidade das áreas com padrão amorfo em detectar displasia e/ou adenocarcinoma foi de 100%. A sensibilidade e a especificidade da cromoscopia/magnificação de imagem, para padrão corado e viliforme, em detectar MIE foi de 83% e 50%, respectivamente. Já a sensibilidade e a especificidade das áreas não coradas e com padrão amorfo em detectar displasia e/ou adenocarcinoma teve seu cálculo prejudicado pela pequena amostra estudada. Na comparação dos dois métodos empregados, verificaram-se resultados similares na detecção de metaplasia intestinal, displasia e câncer. A realização de cromoscopia/magnificação de imagem proporcionou: alta sensibilidade e baixa especificidade na detecção da metaplasia intestinal especializada e baixa sensibilidade e alta especificidade na detecção de displasia ou adenocarcinoma. Alterações da superfície mucosa corresponderam as áreas neoplásicas.

## SUMMARY

FRANÇA, L.G.P. **Magnification endoscopy with chromoscopy and acetic acid in Barrett's oesophagus.** São Paulo, 2004. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Barrett's esophagus is defined as the replacement of the normal squamous epithelium by columnar lined esophagus. The diagnosis requires endoscopically visible columnar lined esophagus and histologic identification of characteristic specialized intestinal-type metaplasia (SIM). Gastroesophageal reflux has been proposed as a risk factor for Barrett's esophagus and this disease has been shown to be the main cause of esophageal adenocarcinoma. After the diagnosis of Barrett's esophagus, endoscopy surveillance is recommended with multiple biopsies of the columnar lined esophagus at quadrants of 2 cm intervals to determine epithelial dysplasia or adenocarcinoma in early and curable stage. Due to the increase in the incidence of esophageal adenocarcinoma new techniques of endoscopic surveillance have been proposed. The aim of this study was to evaluate the efficacy of magnification chromoendoscopy with methylene blue and acetic acid for the detection of intestinal metaplasia, dysplasia and cancer. Prospectively, 35 patients with Barrett's esophagus extending for more than 2,0 cm, underwent two upper digestive endoscopy procedures, including one with conventional biopsies and other with chromoendoscopy using methylene blue and acetic acid instillation, magnification and biopsies. Biopsies were also taken from any suspicious mucosal area. The incidence of MIE were 71,4% e 77,1% from conventional biopsies and chromoendoscopy/magnification, respectively. Dysplasia and adenocarcinoma were diagnosed in 9% and 6% throught conventional biopsies and chromoendoscopy/magnification, respectively. Patients with high grade dysplasia or adenocarcinoma revealed mucosal alterations. The sensitivity and specificity rates for

chromoendoscopy for stained areas for MIE were 88% and 50%, respectively. The sensitivity and specificity rates for non stained areas for dysplasia and cancer were 75% and 100%, respectively. The sensitivity and specificity rates for magnification for villous areas for MIE were 88% and 50%, respectively. The sensitivity and specificity rates for distorted areas for dysplasia and cancer were 100%. The sensitivity and specificity rates for chromoendoscopy/magnification (for stained and villous areas) for MIE were 83% and 50%, respectively. The sensitivity and specificity rates for non stained and distorted areas couldn't be evaluated due to the small number of patients. In conclusion, results of the two methods were similar in detecting intestinal metaplasia, dysplasia and cancer. The chromoendoscopy/magnification method procedure provides high sensitivity and low specificity rates in detecting MIE and low sensitivity and high specificity rates in detecting dysplasia and adenocarcinoma. Alterations in the mucosa corresponded to cancer and dysplasia.

## 1. INTRODUÇÃO

Esôfago de Barrett é definido como a substituição do epitélio escamoso normal por epitélio colunar. A presença de metaplasia intestinal especializada à análise histopatológica, é considerada pela maioria dos autores, como uma condição fundamental para confirmar o seu diagnóstico. A prevalência estimada do Esôfago de Barrett (**EB**) baseada em exames endoscópicos é de cerca de 23 casos por 100000 na população geral (CAMERON et al. 1990). Porém quando se observam os dados de autópsia nessa mesma população, nota-se prevalência bastante superior, chegando a 376 por 100000, sugerindo que muitos casos de EB não são diagnosticados (CAMERON et al. 1990). Os pacientes com doença do refluxo gastroesofágico têm tendência ao desenvolvimento do EB e segundo alguns autores, essa prevalência chega a 10% (FALK, 2002). Para esses pacientes de maior risco é orientada realização de endoscopia digestiva, a fim de se fazer a suspeita endoscópica e a confirmação dessa afecção com exame anatomopatológico.

O fator relevante do EB é sua predisposição ao adenocarcinoma esofágico, cuja incidência chega a ser 30 a 40 vezes maior em pacientes com EB que na população geral (SPECHLER, 1994). O diagnóstico precoce do adenocarcinoma é condição fundamental para a cura e melhor sobrevida dos pacientes. Portanto, após a confirmação do diagnóstico de EB, é recomendada vigilância endoscópica periódica para detecção de eventual lesão displásica precursora do adenocarcinoma.

A recomendação atual é de exame endoscópico com biópsias a cada 2 a 3 anos para segmentos de Barrett sem displasia e anual para displasia de baixo grau (PROVENZALE et al. 1994).

O padrão ouro para vigilância endoscópica em pacientes com metaplasia intestinal especializada, conhecido como protocolo de Seattle (LAVINE, 1997), inclui biópsias seriadas, a cada 1-2 cm, nos quatro quadrantes, percorrendo toda a extensão do esôfago com epitélio colunar. Esse método tem sido criticado, pois requer número grande de fragmentos de biópsias, prolongando-se o tempo do procedimento. Observa-se, também, falha diagnóstica, tanto em relação a metaplasia colunar especializada, quanto em relação à presença de tecido displásico, já que este pode se apresentar de forma esparsa, além de aumento no custo total do procedimento, que inclui a análise histológica dos vários fragmentos biopsiados (SAMPLINER, 1993).

Para se obter uma melhor avaliação visual do EB várias técnicas endoscópicas têm sido usadas, de forma isolada ou em conjunto. Essas técnicas incluem desde o uso de corantes como o azul de metileno até técnicas mais sofisticadas como a fluorescência endoscópica e uso da magnificação de imagem.

Cromoscopia ou cromoendoscopia envolve a aplicação de corantes de superfície durante o exame endoscópico, promovendo o realce das características da

superfície mucosa, melhorando a avaliação diagnóstica e o direcionamento das biópsias no EB. É considerado método simples e seguro e seu baixo custo tem favorecido sua utilização (TOMISHIGE, 2001).

O azul de metileno tem sido o corante mais empregado na avaliação do EB pelo fato de corar as áreas de metaplasia intestinal, locais considerados de risco para desenvolvimento de adenocarcinoma. A partir dessas observações, CANTO et al (1996) mostraram que o azul de metileno pode corar áreas com epitélio colunar especializado com elevada acurácia (95%). Bons resultados também foram produzidos por outros autores (SHARMA et al. 2001, KIESSLICH et al. 2001), porém resultados menos satisfatórios foram descritos por WO et al (2001) e DAVE et al (2001).

Estudos mais recentes de CANTO et al (1996) também mostraram que a intensidade da coloração da mucosa foi, significativamente, associada com o grau da displasia. Esses autores concluíram que a heterogenicidade e a ausência ou a fraca coloração com o azul de metileno são fatores preditivos de displasia e câncer.

A técnica de magnificação de imagem envolve o uso de aparelhos endoscópicos capazes de fornecer imagens ampliadas da mucosa, em tempo real e com alta resolução, com aumento de 100 vezes ou mais. Esses aparelhos já são utilizados para avaliação do cólon, onde os padrões de apresentação da mucosa já são bastante conhecidos e demonstram boa correlação com o resultado histológico (KUDO et al. 1996).

A magnificação de imagem na endoscopia digestiva alta tem sido proposta para otimizar a detecção do epitélio metaplásico do EB, assim como lesões pré-neoplásicas. A aplicação do ácido acético sobre a mucosa realça a arquitetura da sua superfície, favorecendo a imagem da endoscopia com magnificação. O ácido acético

leva a uma desnaturação reversível da proteína citoplasmática e tem sido utilizado de rotina na colposcopia para aumentar a detecção de áreas neoplásicas no colo uterino. GELRUD et al (2001) ao utilizarem a endoscopia com magnificação de imagem associado a aplicação do ácido acético definiram aspectos característicos da metaplasia intestinal no EB. O padrão cerebriforme ou viliforme, quando a superfície mucosa se assemelha a giros cerebrais espessados ou filiformes, mostrou acurácia de 92,2 % no diagnóstico da metaplasia intestinal. A presença de adenocarcinoma tem se caracterizado pelo aspecto amorfo da superfície mucosa. Entretanto, ainda não existem estudos que mostrem o real valor da magnificação de imagem no diagnóstico precoce dessa neoplasia, especialmente nas lesões que cursam sem alterações de relevo da mucosa.

O emprego da cromoscopia com azul de metileno e da endoscopia com magnificação de imagem são técnicas promissoras que podem acrescentar aos protocolos de vigilância endoscópica do EB maior eficácia na identificação de áreas de risco. Frente a essas observações, visamos realizar o estudo inovador com esses dois métodos, acrescentando-se a aspensão do ácido acético 1,5 % antes de se realizar a magnificação, com o intuito de se realçar as áreas do esôfago de Barrett.

## 2. OBJETIVOS

O presente estudo com o emprego de técnicas adicionais à endoscopia convencional através da cromoscopia com azul de metileno e aspensão do ácido acético a 1,5% associada à magnificação de imagem, tem como objetivos:

- avaliar a eficácia dessa metodologia na detecção das áreas de metaplasia intestinal, displasia e adenocarcinoma;
- comparar com o exame endoscópico convencional com biópsias seriadas, na detecção da metaplasia intestinal, displasia e adenocarcinoma.

### **3. PACIENTES E MÉTODOS**

#### ***3.1. CASUÍSTICA***

Durante o período de abril de 2002 a junho de 2003, um total de 35 pacientes com diagnóstico de EB, em programa de vigilância endoscópica, foram incluídos nesse estudo.

O estudo foi realizado no Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Os procedimentos foram realizados com a aprovação do protocolo pela Comissão de Normas Éticas e Regulamentos do HC-FMUSP.

#### ***3.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO***

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de esôfago de Barrett, com exame histológico demonstrando presença de metaplasia intestinal, sem displasia ou

adenocarcinoma. A extensão do epitélio colunar especializado foi definida como a distância das margens proximais das pregas gástricas até a junção dos epitélios escamo-colunar. Foram incluídos pacientes com esôfago de Barrett com o epitélio metaplásico revestindo o órgão em extensão maior que 2,0 cm.

### ***3.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO***

Foram excluídos pacientes com diagnóstico de esôfago de Barrett, apresentando:

- extensão menor que 2,0 cm;
- lesão obstrutiva benígna ou maligna do trato gastrointestinal;
- esofagite erosiva moderada ou intensa;
- lesão estenosante do esôfago;
- gestantes;
- contra-indicação ao exame endoscópico;
- pacientes que se recusaram aos citados procedimentos endoscópicos.

### **3.4. MÉTODO**

#### **3.4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Os pacientes foram estudados quanto aos seguintes aspectos clínicos:

- sintomas clínicos;
- antecedentes patológicos;
- tabagismo;
- uso de medicações para tratamento de doença do refluxo gastroesofágico;
- história prévia de cirurgia para correção de hérnia de hiato.

#### **3.4.2. CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS**

A demarcação endoscópica da porção distal do esôfago revestido pelo epitélio colunar foi estabelecida pela margem proximal das pregas gástricas. A identificação endoscópica da transição do epitélio colunar de coloração vermelho-rósea ou rosa salmão para o epitélio pavimentoso de coloração mais clara, demarcou a borda proximal do esôfago de Barrett. Durante o exame endoscópico, os seguintes achados foram anotados:

- extensão do EB;
- evidência e tamanho de hérnia hiatal por deslizamento;
- evidência de funduplicatura;

- evidência de erosões, úlceras, estenoses, retrações cicatriciais e lesões elevadas ou deprimidas.

#### 3.4.3. PREPARO PARA O EXAME ENDOSCÓPICO

Os pacientes foram submetidos ao procedimento endoscópico após jejum de 8 horas.

A anestesia tópica da orofaringe foi feita com cloridrato de lidocaína a 10 % em aerossol.

A sedação foi realizada com injeção endovenosa de diazepínico e meperidina, fazendo-se aplicação de forma progressiva, até se obter nível adequado de relaxamento e sonolência.

#### 3.4.4. ESPECIFICAÇÕES DOS EQUIPAMENTOS ENDOSCÓPICOS

Vídeoendoscópio convencional: aparelho com diâmetro externo de 9,8 mm e canal operatório de 2,8 mm, das marcas Pentax modelo EG 2940 (Asahi Optical CO, Ltd, Tokyo, Japan) ou Olympus modelo GIF type V (Olympus Optical CO., Ltd, Tokyo, Japan).

Vídeoendoscópio com magnificação de imagem com diâmetro externo de 10,5 mm e canal acessório de 2,8 mm, marca Pentax modelo EG 3430Z (Asahi Optical CO, Ltd, Tokyo, Japan). Aparelho dotado de dispositivo que permite ampliação da imagem até 100 vezes em sistema de *zoom*. Utilizou-se pequeno cilindro ajustado à

extremidade distal do aparelho, com a finalidade de se manter fixa a distância entre a lente do endoscópio e a área a ser magnificada (figura 1).

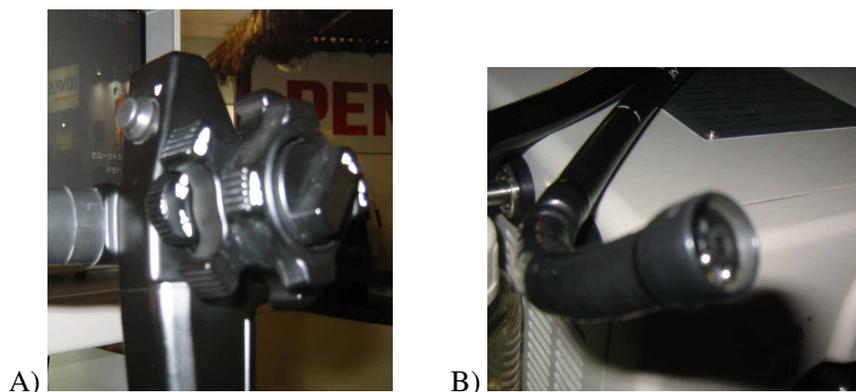


Figura 1. Aparelho de endoscopia digestiva alta com magnificação de imagem. A) manopla para acionar o zoom. B) extremidade distal do aparelho com CAP.

### ***3.5. PROCEDIMENTOS ENDOSCÓPICOS***

Todos os pacientes participantes do estudo foram submetidos a dois procedimentos endoscópicos em momentos diferentes, com intervalos entre os exames que variaram de 4 a 20 semanas, sendo ambos os exames presenciados pelo mesmo endoscopista. Os exames consistiam em:

- 1) endoscopia convencional com realização de biópsias seriadas;
- 2) endoscopia com realização de cromoscopia com azul de metileno seguida de aspersão de ácido acético e magnificação de imagem e biópsias.

Todos os procedimentos foram gravados.

### 3.5.1. ENDOSCOPIA CONVENCIONAL COM BIÓPSIAS SERIADAS

Após preparo, iniciou-se a endoscopia convencional, sendo anotadas as características endoscópicas supra citadas. As biópsias seriadas foram tomadas com pinças convencionais, constituídas de duas conchas de 2,3 mm de diâmetro cada e cujo distanciamento quando aberta é de 6 mm. Portanto, os fragmentos teriam aproximadamente, 6 mm de diâmetro. As tomadas das biópsias foram iniciadas no esôfago distal, próximo à junção esôfago-gástrica, uma em cada quadrante e a intervalos de 2 a 3 cm, no sentido ascendente, até a junção dos epitélios colunar e escamoso. Biópsias adicionais foram obtidas de qualquer lesão focal encontrada.

As amostras foram imersas em formol a 4% e identificados os respectivos frascos quanto a localização das biópsias.

### 3.5.2. CROMOSCOPIA COM AZUL DE METILENO SEGUIDA DE MAGNIFICAÇÃO DE IMAGEM

Avaliação endoscópica convencional, seguida da aplicação de soluções sobre o epitélio colunar na seguinte seqüência:

1. solução de N-acetilcisteína a 10 %, para remoção do muco superficial, cerca de 10 ml para cada 5 cm de EB;
2. após 2 minutos, aplicação de solução de azul de metileno a 0,5%, com aspensão de, aproximadamente, 10 ml do corante para cada 5 cm do EB;
3. após tempo de exposição de 2 minutos, lavagem do epitélio colunar com soro fisiológico para retirada do excesso do corante.

Para aplicação das soluções foi utilizado “cateter spray”.

O padrão de coloração foi classificado em 3 categorias conforme Canto et al (1996):

- a) coloração azul escura homogênea;
- b) coloração azul clara ou descorada (sem absorção significativa do corante);
- c) padrão misto (presença de áreas coradas e não coradas).

Após a aplicação do azul de metileno e anotação do seu padrão de coloração, fez-se aplicação do ácido acético a 1,5 %, 10 ml para cada 5 cm do EB, a fim de se obter o melhor realce das estruturas do epitélio a serem magnificadas (figura 2). Procedeu-se com a magnificação, inicialmente das áreas suspeitas (áreas hipocoradas ou não coradas), seguindo-se da magnificação de áreas coradas. Em caso de coloração difusamente corada ou não corada, iniciou-se com magnificação das áreas junto à transição esofagogástrica. Alterações de relevo mucoso foram magnificadas após o estudo das áreas sem irregularidades à macroscopia.

Os padrões a magnificação foram classificados em três tipos conforme adaptação referida por Guelrud et al (2001):

1. padrão circular: aspecto regular e arredondado (correspondente ao epitélio colunar tipo gástrico);
2. padrão viliforme: aspecto similar ao formato dos giros cerebrais espessados ou filiformes (correspondente ao epitélio contendo MIE);
3. padrão amorfo: superfície mucosa plana, com perda do padrão viloso e arquitetura irregular.

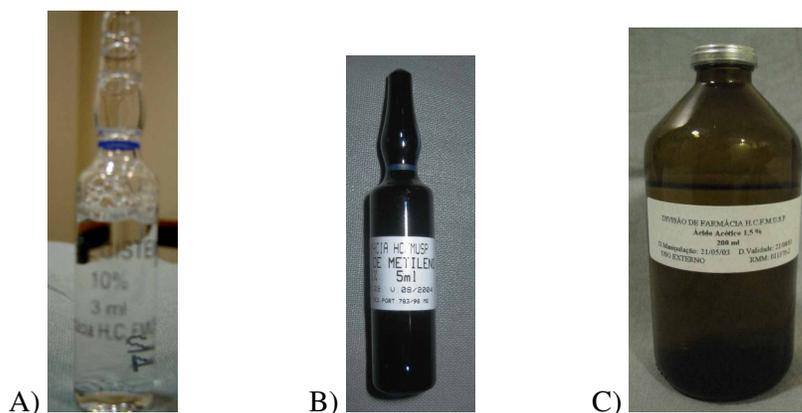


Figura 2. Materiais utilizados. A: N-acetil-cisteína 10%, B: Azul de metileno 0,5%, C: Ácido acético 1,5%.

### 3.5.3. PROTOCOLO DE BIÓPSIAS

Iniciou-se com biópsias das áreas hipocoradas ou não coradas que demonstraram à magnificação padrão amorfo, seguida dos outros padrões à magnificação e por último, amostras de áreas coradas, independente do padrão de magnificação. Biópsias foram obtidas também de áreas endoscopicamente alteradas como irregularidades na superfície mucosa. De cada área estudada foram obtidos de 1 a 3 fragmentos de biópsia. A localização e a origem das biópsias foram registrados.

### 3.6. ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Os espécimes biopsiados foram avaliados por dois patologistas, os quais desconheciam o método utilizado para obtenção da biópsia, se guiado por cromoscopia com magnificação ou convencional, o padrão da cromoscopia ou o padrão da magnificação e as características do local biopsiado. Na evidência de metaplasia

intestinal especializada, a área examinada foi considerada positiva para esse diagnóstico. Displasia foi classificada como: negativa, displasia de baixo grau, displasia de alto grau e adenocarcinoma. Qualquer evidência de displasia ou adenocarcinoma atribuiu-se ao fragmento o diagnóstico positivo para essa alteração. Um diagnóstico final foi estipulado para cada paciente.

### ***3.7. ANÁLISE DAS COMPLICAÇÕES***

As complicações de cada procedimento foram registradas e computadas.

### ***3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA***

1 Primeira análise: comparação entre os métodos estudados

Os dados foram avaliados usando-se a frequência de metaplasia intestinal especializada, displasia e adenocarcinoma, entre os espécimes das biópsias guiadas pela cromoscopia e pela magnificação, e os espécimes provenientes do método endoscópico convencional.

2 Segunda análise: avaliação detalhada dos métodos da cromoscopia e da magnificação de imagem e da associação de ambos.

Para análise dos resultados foram utilizados os testes não paramétricos de McNemar, com a finalidade de estudar as discordâncias entre os métodos endoscópicos avaliados e a estatística Kappa, com a finalidade de medir a concordância diagnóstica

entre eles. Para efeito de interpretação utilizaram-se as faixas sugeridas por Landis e Koch a partir dos valores estimados para o Kappa: confiabilidade quase perfeita (0,80 a 1,00), substancial (0,60 a 0,79), moderada (0,41 a 0,60), razoável (0,21 a 0,40) e ruim (0 a 0,19).

A sensibilidade e a especificidade também foram calculadas para os exames endoscópicos seguidos de cromoscopia e magnificação, assim como o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo.

A análise foi realizada através do programa SAS, versão 8.02.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Participaram do estudo um total de 35 pacientes, sendo 24 homens (68,6%) e 11 mulheres (31,4%), todos submetidos a dois procedimentos endoscópicos, em momentos diferentes, computando um total de 70 exames endoscópicos.

A média de idade dos pacientes foi de 60,5 anos, variando de 22 a 78 anos. A estratificação por década pode ser avaliada em dados da **tabela 1**, onde chama atenção o predomínio de pessoas acima dos 60 anos (54,3%).

A raça branca predominou (77,1%), seguida pelos negros (14,3%) e mulatos (8,6%).

Além do EB, os pacientes também apresentavam as seguintes afecções associadas: hipertensão arterial sistêmica isolada (34,3%), hipertensão arterial sistêmica e diabete *mellitus* (8,6%) e casos isolados de associação com neoplasia de estômago, síndrome crest, artrite psoriática, fibrose cística e um caso de transplante renal há mais de 15 anos, em uso de imunossupressores.

História de tabagismo foi muito freqüente. Apesar do uso regular do cigarro ser relatada por apenas 5 dos 35 pacientes (14,3%), 21 pacientes (60%) tinham relato de tabagismo prévio, sendo que a maioria desses, encontravam-se em abstinência há mais de 10 anos. **Tabela 1**

**TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES AVALIADOS**

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
	<b>TOTAL DE PACIENTES: 35</b>	
Idade: até 40 anos	1	2,9
41 a 50 anos	7	20,0
51 a 60 anos	8	22,9
61 a 70 anos	9	25,7
acima de 70 anos	10	28,6
Sexo: feminino	11	31,4
masculino	24	68,6
Raça: negros	5	14,3
Branco	27	77,1
Mulatos	3	8,6
Afecções associadas:		
HAS	12	34,3
HAS +DM	3	8,6
Outras	6	17,1
Ausente	14	40
Tabagismo:		
Sim	5	14,3
Não	9	25,7
Ex-tabagistas:	21	60

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus

Sintomas dispépticos como pirose e azia foram citados por 15 (42,9%) pacientes. Observou-se uso de medicações para terapia de doença do refluxo gastroesofágico em 19 pacientes, sendo que 12 estavam em uso de omeprazol, 6 estavam em uso de ranitidina e 1 estava em uso de omeprazol mais ranitidina.

## **4.2. CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS**

Os achados endoscópicos foram concordantes nos dois exames realizados. Observou-se frequência de hérnia hiatal por deslizamento em 48,6%, sendo seu tamanho médio de 3,0 cm (variando de 2,0 a 6,0 cm). Como citado nos critérios de inclusão, a extensão endoscopicamente medida, do epitélio colunar foi sempre superior a 2,0 cm, sendo em média 5,5 cm (figuras 3C, 3D, 3E, 3F). Pode-se ter a extensão subdividida da seguinte maneira: 2,0 a 5,0 cm: 19 pacientes (54,3%), 5,0 a 10,0 cm: 14 pacientes (40%) e maior que 10,0 cm: 2 pacientes (5,7%). **Tabela 2**

Funduplicatura endoscópica foi visibilizada em 19 dos 35 pacientes (54,3%) (figura 3 A), porém em 3 deles, a funduplicatura encontrava-se migrada e/ou desgarrada.

A presença de esofagite erosiva moderada ou intensa foi critério de exclusão do paciente. Quando essa alteração era encontrada, solicitava-se melhor controle medicamentoso dessa afecção, com nova endoscopia após 4 semanas. Desta forma apenas esofagite erosiva leve foi avaliada, sendo evidente em 5 pacientes (14,3%).

Alterações da superfície mucosa foram percebidas em 6 pacientes, sendo a presença de lesão elevada a alteração mais encontrada (8,6% dos pacientes), seguida pela presença de úlceras (figura 3 B), estenoses e cicatrizes, em proporções similares.

### **Tabela 3**

**TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS**

<b>Variáveis</b>	<b>Total de pacientes: 35</b>	<b>%</b>
Hérnia: presente	17	48,6
ausente	18	51,4
EB Extensão (cm)		
2 – 5	19	54,3
5-10	14	40,0
> 10	2	5,7

**TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS: ALTERAÇÕES DA SUPERFÍCIE MUCOSA**

<b>Alterações da mucosa</b>	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
Esofagite erosiva	05 (14,3%)	30 (85,7)
Úlceras	01 (2,9%)	34 (97,1%)
Estenose	01 (2,9%)	34 (97,1%)
Cicatriz	01 (2,9%)	34 (97,1%)
Lesão elevada	03 (8,6%)	32 (91,4%)

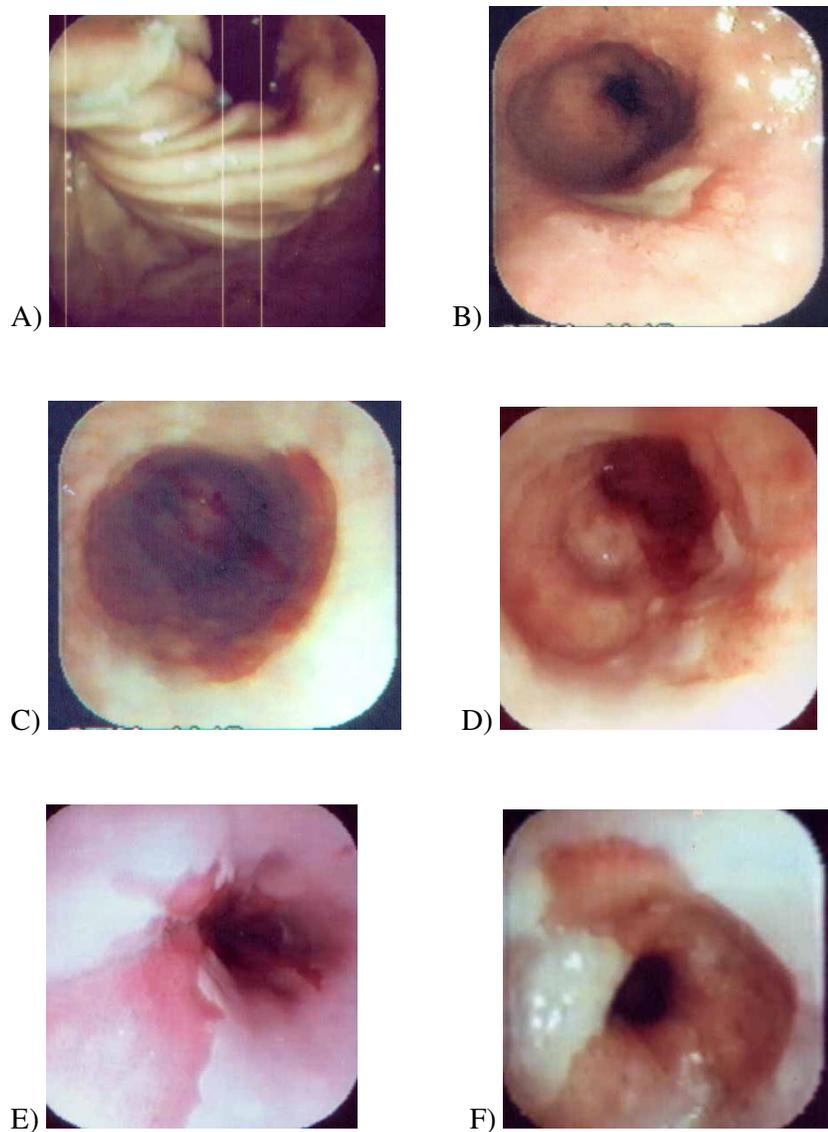
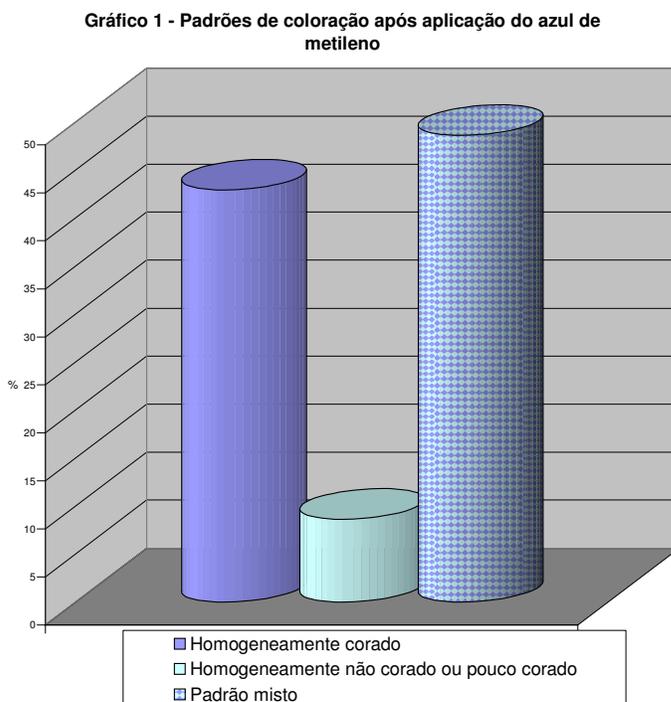


Figura 3. Achados endoscópicos. A) Fundoplicatura; B) Grande úlcera não neoplásica sobre epitélio de Barrett longo; C) e D) Esôfago de Barrett longo e com aspecto circular; E) Esôfago de Barrett longo e com aspecto em lingueta; F) Esôfago de Barrett curto e com aspecto em lingueta.

### ***4.3. PADRÕES DE COLORAÇÃO APÓS APLICAÇÃO DO AZUL DE METILENO***

Identificaram-se três padrões de apresentação após uso do azul de metileno, sendo que 15 pacientes apresentaram padrão homogeneamente corado (42,9%), 3 pacientes apresentaram padrão homogeneamente não corado ou pouco corado (8,6%), e 17 pacientes apresentaram padrão misto, onde se podiam observar áreas tanto coradas quanto não coradas (48,6%). Figuras 4 a 7 / **Gráfico 1**

Quando avaliado o número total de áreas biopsiadas conforme a coloração, pode-se confirmar o predomínio das áreas coradas e a sua relação com o diagnóstico histológico de metaplasia intestinal especializada. Observou-se diagnóstico de displasia e adenocarcinoma tanto em áreas pouco coradas ou descoradas quanto em áreas coradas. **Tabela 4**



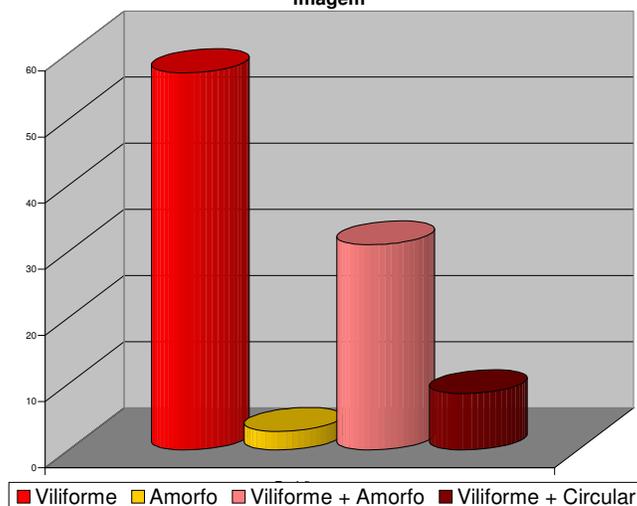
**TABELA 4 - DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DAS BIÓPSIAS OBTIDAS DAS ÁREAS CORADAS E NÃO CORADAS**

Diagnóstico histológico	Áreas coradas	Áreas não coradas	TOTAL
Epitélio colunar	9	4	<b>13</b>
MIE	30	14	<b>44</b>
Displasia	2	1	<b>3</b>
Adenocarcinoma	2	2	<b>4</b>
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>21</b>	<b>64</b>

#### ***4.4. PADRÕES DE APRESENTAÇÃO A MAGNIFICAÇÃO DE IMAGEM***

Nos 35 pacientes avaliados, o padrão viliforme esteve presente em todos os casos, exceto em um, onde se observou apenas o padrão amorfo. Em 20 pacientes (57%) o padrão viliforme apresentou-se como único e em 14 pacientes (40%) o padrão viliforme apresentou-se em combinação, sendo 11 casos combinado ao padrão amorfo (31%) e 3 casos combinado ao padrão circular (8,5%). Figuras 8 a 10 / **Gráfico 2**

**Gráfico 2 - Padrões de apresentação à magnificação de imagem**



No total de 64 áreas avaliadas quanto ao padrão de magnificação, evidenciaram-se 3 com padrão circular, 48 com padrão viliforme e 13 com padrão amorfo. As áreas biopsiadas demonstraram ao estudo histopatológico metaplasia intestinal especializada predominando no padrão viliforme. Em uma das áreas biopsiadas observou-se metaplasia intestinal especializada em meio ao padrão circular e em 7 áreas biopsiadas observou-se metaplasia intestinal especializada em meio ao padrão amorfo. **Tabela 5**

**TABELA 5 - DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DAS BIÓPSIAS OBTIDAS DAS ÁREAS QUANTO AO PADRÃO DE MAGNIFICAÇÃO**

<b>Diagnóstico histológico</b>	<b>Padrão viliforme</b>	<b>Padrão amorfo</b>	<b>Padrão circular</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Epitélio colunar</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>13</b>
<b>MIE</b>	<b>36</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>44</b>
<b>Displasia</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>--</b>	<b>3</b>
<b>Adenocarcinoma</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>--</b>	<b>4</b>
<b>TOTAL</b>	<b>47</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>64</b>

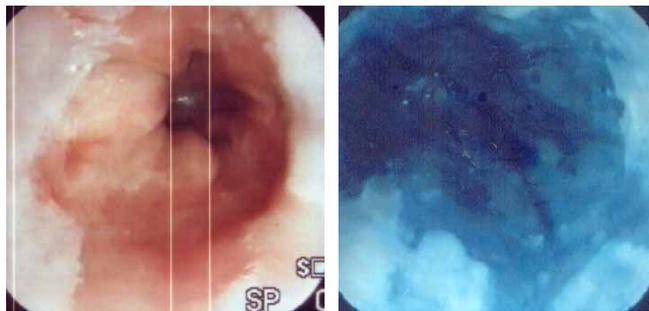


Figura 4 Padrão após cromoscopia homogeneamente corado.

Figura 5 Padrão após cromoscopia homogeneamente corado.

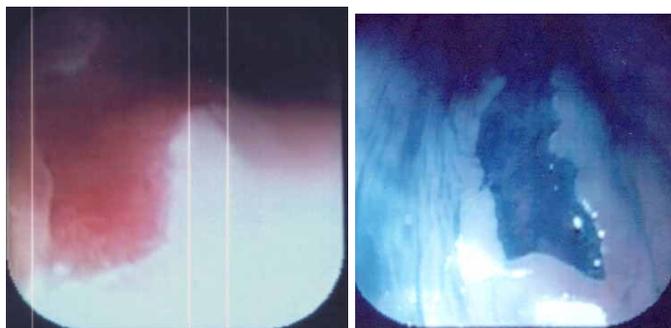


Figura 6 Padrão após cromoscopia misto.

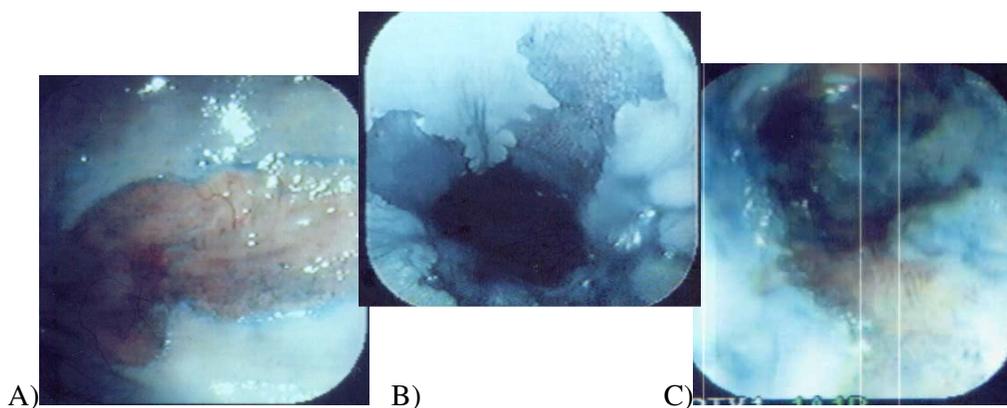


Figura 7. Exemplos dos padrões à cromoscopia: A): homogeneamente não corado ou descorado (8,6% dos pacientes), B) homogeneamente corado (42,9% dos pacientes) C) misto (48,6% dos pacientes).

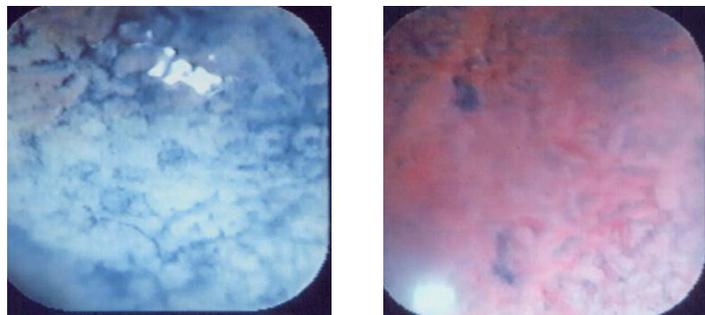


Figura 8. Padrão a magnificação de imagem tipo amorfo.

Figura 9. Padrão a magnificação de imagem tipo circular.

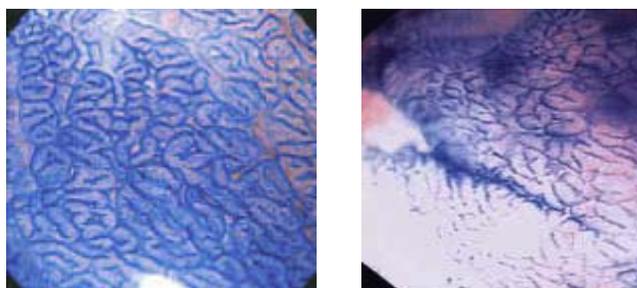
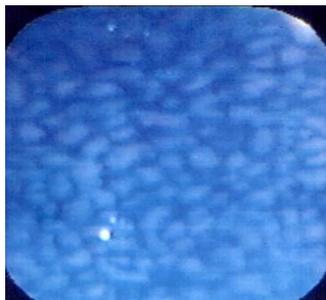


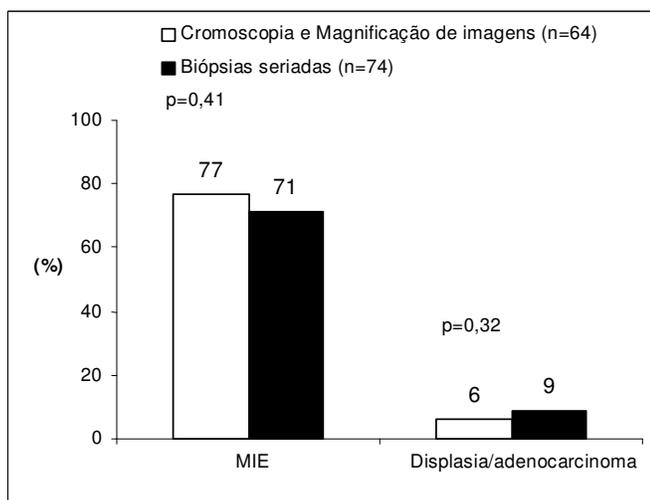
Figura 10. Padrão a magnificação de imagem tipo cerebriforme

#### **4.5. PRIMEIRA ANÁLISE: estudo comparativo dos métodos**

Os 35 pacientes do estudo foram submetidos aos dois procedimentos endoscópicos, com realização de biópsias conforme explanado. O número total de áreas biopsiadas pelo método convencional foi de 74, enquanto o número total de áreas biopsiadas pelo método da endoscopia associado à cromoscopia e magnificação de imagem foi 64. Embora numericamente tenha sido superior o primeiro método, o diagnóstico histológico final foi similar em ambos os grupos.

Metaplasia intestinal especializada foi encontrada em 25 (71,4%) dos pacientes com biópsias orientadas pelo método convencional e em 27 (77,1%) dos pacientes com biópsias orientadas pelo método da cromoscopia/magnificação de imagem ( $p=0,41$ ). Em 5 pacientes (14,3%) a biópsia com a endoscopia convencional sobre o epitélio colunar demonstrou epitélio pilórico-cárdico sem metaplasia intestinal, embora a biópsia antes da inclusão ao estudo tenha diagnosticado esôfago de Barrett. Desses 5 pacientes, a cromoscopia e a magnificação confirmavam metaplasia intestinal em 1 caso. A frequência de displasia e adenocarcinoma foram de 6% para biópsias orientadas pela cromoscopia/magnificação de imagem e 9% para as biópsias orientadas pelo método convencional ( $p=0,32$ ). **Gráfico 3**

O diagnóstico de displasia de qualquer grau ou adenocarcinoma foi encontrado em 5 pacientes com o método convencional (3 com displasia e 2 com adenocarcinoma) e em 4 pacientes pelo método cromoscopia/magnificação (2 com displasia e 2 com adenocarcinoma). **Tabela 6.** Observou-se grau de concordância moderada entre os métodos ( $\kappa=0,6$ ).



**Gráfico 3** - Comparação da frequência diagnóstica de MIE e displasia/adenocarcinoma entre biópsias direcionadas pela cromoscopia/magnificação de imagem e biópsias direcionadas pelo método convencional.

**TABELA 6** - DIAGNÓSTICO FINAL DOS DOIS MÉTODOS ENDOSCÓPICOS AVALIADOS

Histologia	EDA conv	EDA crom + mag
Epitélio colunar	5 (14,3%)	4 (11,4%)
MIE	25 (71,4%)	27 (77,1%)
Displasia	3 (8,6)	2 (5,7%)
ADENOC	2 (5,7)	2 (5,7%)
Total de pacientes	35	35

EDA conv: endoscopia convencional;

EDA crom + mag: endoscopia com cromoscopia seguida de magnificação de imagem.

Dos três casos de displasia encontrados, dois exibiam displasia de alto grau e um displasia de baixo grau. Os dois casos de displasia de alto grau foram evidenciados em ambos os métodos endoscópicos avaliados, enquanto o achado de displasia de baixo grau só foi evidente no método de endoscopia convencional. Os dois casos de adenocarcinoma foram evidentes em ambos os métodos.

Observou-se que tanto os pacientes com diagnóstico de displasia de alto grau quanto os pacientes com adenocarcinoma apresentavam alterações do relevo mucoso (lesão elevada e retração cicatricial). Figura 11. Todos os casos de displasia e adenocarcinoma estavam associados a metaplasia intestinal especializada no seu epitélio adjacente. Notou-se também que todos os casos de displasia/adenocarcinoma foram encontrados em EB com mais de 5 cm de extensão, com exceção de um único paciente, onde se verificou adenocarcinoma em EB com 3,0 cm de extensão. **Tabela 7.**

**TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS E RESULTADO HISTOLÓGICO DOS PACIENTES COM DISPLASIA OU ADENOCARCINOMA.**

Pacientes	EB extensão	Alteração relevo mucoso	Padrão cromoscopia	Padrão magnificação	Histologia
NA	7,0	LE	M	V, A	DAG
FLFS	6,0	LE	M	V,A	Adeno
MGP	6,0	---	NC	V	DBG
JGM	7,0	CIC	M	V	DAG
PR	3,0	LE	M	V,A	Adeno

LE: lesão elevada; CIC: lesão cicatricial

M: misto; NC: não corado

V: viliforme; A: amorfo

DAG: displasia de alto grau; DBG: displasia baixo grau; Adeno: adenocarcinoma

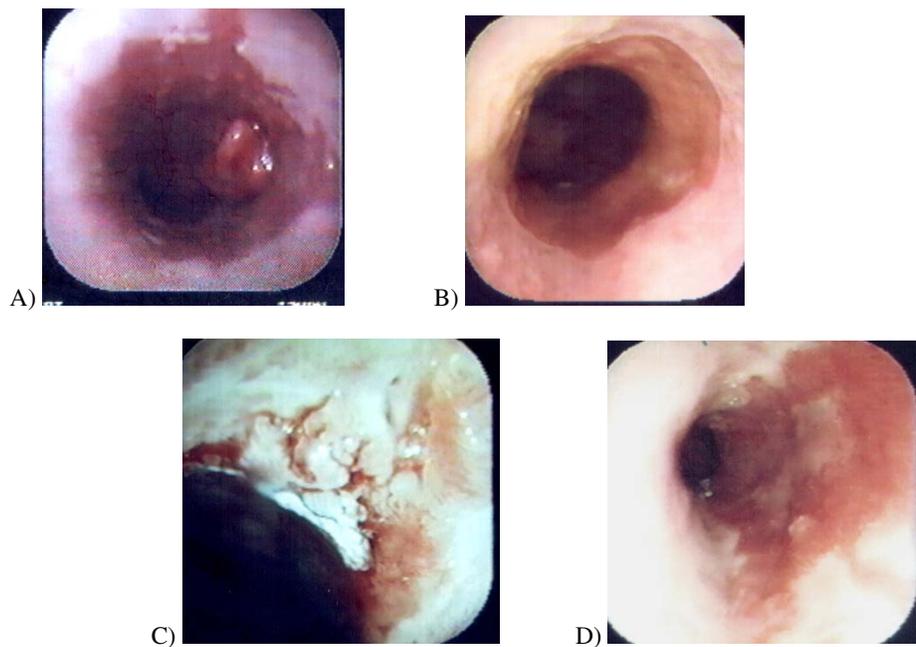


Figura 11. Alterações de relevo mucoso. A) Lesão polipóide; B) Lesão cicatricial; C) e D) Lesão elevada.

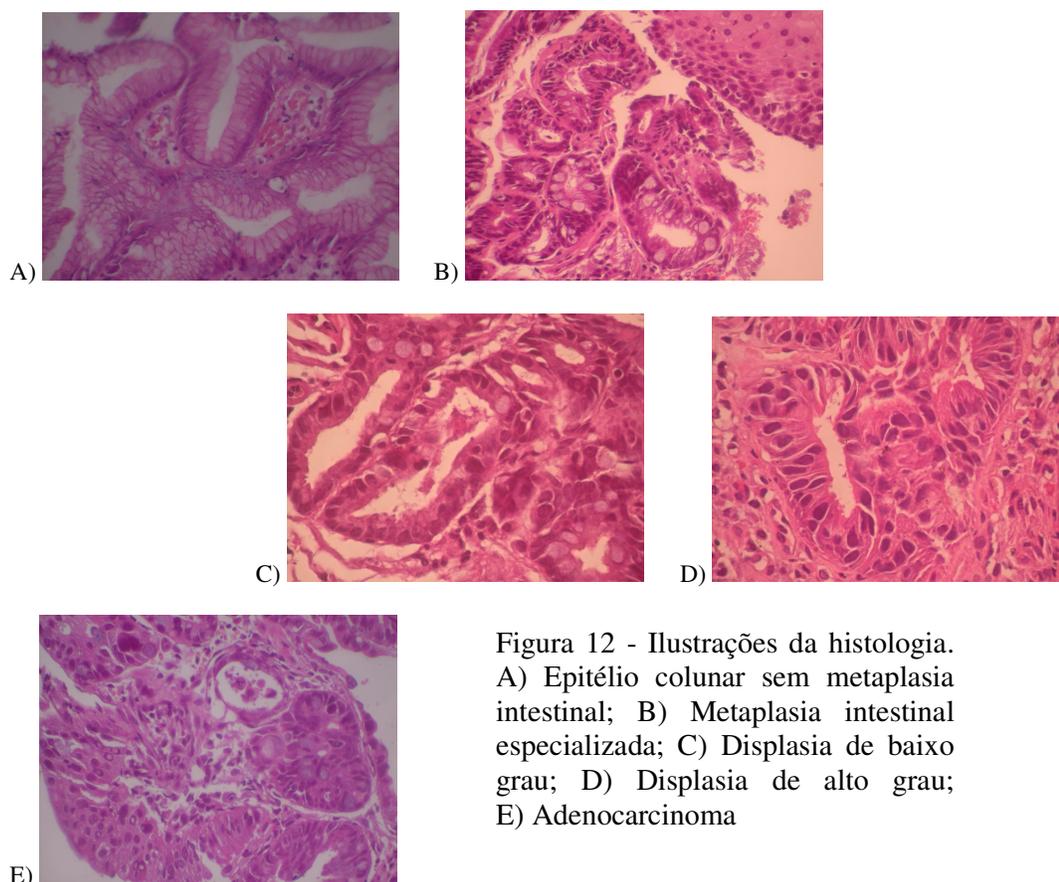


Figura 12 - Ilustrações da histologia. A) Epitélio colunar sem metaplasia intestinal; B) Metaplasia intestinal especializada; C) Displasia de baixo grau; D) Displasia de alto grau; E) Adenocarcinoma

#### ***4.6. SEGUNDA ANÁLISE: estudo da eficácia da cromoscopia e da magnificação de imagem***

Os 35 pacientes do estudo realizaram exame endoscópico com cromoscopia seguida de magnificação de imagem. O resultado desses métodos em detectar MIE e displasia ou adenocarcinoma são apresentados nas **tabelas 8 e 9**.

A sensibilidade e a especificidade da cromoscopia, quando avaliamos as áreas coradas em detectar MIE foi **88%**: 95% CI [76%, 99%] e **50%**: 95% CI [33%,67%], respectivamente. A sensibilidade e a especificidade das áreas não coradas em detectar displasia e/ou adenocarcinoma foi **75%**: 95% CI [56%, 94%] e **100%**, respectivamente.

A sensibilidade e a especificidade da magnificação de imagem, quando avaliamos as áreas com padrão viliforme em detectar MIE foi **88%**: 95% CI [76%, 99%] e **50%**: 95% CI [33%,67%], respectivamente. Tanto a sensibilidade quanto a especificidade das áreas com padrão amorfo em detectar displasia e/ou adenocarcinoma foi **100%**.

Quando avaliados juntos, a sensibilidade e a especificidade da cromoscopia mais magnificação de imagem, para padrão corado e viliforme, em detectar MIE encontramos: **83%**: 95% CI [69%, 96%] e **50%**: 95% CI [32%,68%], respectivamente. Já a sensibilidade e a especificidade das áreas não coradas e com padrão amorfo em detectar displasia e/ou adenocarcinoma teve seu cálculo prejudicado pela pequena amostra estudada.

**TABELA 8 - ACURÁCIA DOS PADRÕES EM DETECTAR MIE**

	Áreas coradas	Áreas coradas e viliformes	Áreas c/ padrão viliforme (áreas coradas e não coradas)
Sensibilidade	88%	83%	88%
[95% CI]	[76%,99%]	[69%,96%]	[76%,99%]
Especificidade	50%	50%	50%
[95% CI]	[33%,67%]	[32%,68%]	[33%,67%]
VPP	84%	83%	81%
[95% CI]	[71%,97%]	[69%,96%]	[68%,94%]
VPN	57%	50%	63%
[95% CI]	[40%,74%]	[32%,68%]	[46%,79%]

**TABELA 9 - ACURÁCIA DOS PADRÕES EM DETECTAR DISPLASIA/ADENOCARCINOMA**

	Áreas não coradas	Áreas c/ padrão amorfo
Sensibilidade	75%	100%
[95% CI]	[56%,94%]	
Especificidade	100%	100%
[95% CI]		
VPP	100%	
[95% CI]		
VPN	94%	
[95% CI]	[83%,100%]	

#### **4.7. TRATAMENTO**

Os cinco pacientes com resultados histológicos alterados receberam tratamentos diferentes. Todos esses pacientes, com exceção da paciente que apresentou resultado histológico de displasia de baixo grau, submeteram-se a ultrassonografia endoscópica. Os dois pacientes com displasia de alto grau e um dos pacientes com adenocarcinoma exibiram aspecto ultrassonográfico de lesões restritas à mucosa. Um paciente com adenocarcinoma exibiu aspecto compatível com invasão da camada *muscularis própria*.

A paciente com displasia de baixo grau permaneceu em programa de vigilância endoscópica, e as biópsias seriadas repetidas após 6 meses não demonstraram displasia de baixo grau, apenas metaplasia intestinal especializada.

Optou-se em realizar mucosectomia endoscópica para a paciente com displasia de alto grau devido ao seu elevado risco cirúrgico. O estudo histopatológico da peça ressecada demonstrou adenocarcinoma bem diferenciado, restrito à mucosa. Ressalta-se que o diagnóstico do adenocarcinoma não havia sido estabelecido pelas biópsias endoscópicas. O segundo paciente com displasia de alto grau recusou a proposta da terapia complementar, não tendo retornado para revisão endoscópica até a finalização desse estudo.

Em relação aos pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma, o primeiro, com lesão endoscópica elevada, foi submetido à esofagectomia e à análise da peça cirúrgica, confirmou-se o adenocarcinoma moderadamente diferenciado e restrito à mucosa. O segundo foi submetido à mucosectomia endoscópica devido a sua idade avançada e elevado risco cirúrgico. A peça ressecada pela mucosectomia confirmou

adenocarcinoma túbulo-papilífero bem diferenciado, restrito à mucosa e com margens livres.

Tanto a realização das mucosectomias quanto a esofagectomia transcorreram sem intercorrências.

A orientação estabelecida no Serviço após a mucosectomia endoscópica é de seguimento através do exame endoscópico a cada 3 meses no primeiro ano, a cada 6 meses no segundo ano e uma vez ao ano após o terceiro ano.

#### ***4.8. COMPLICAÇÕES***

Ocorreram complicações em 2 (5,7%) pacientes durante o exame endoscópico com cromoscopia e magnificação de imagem. Ambos apresentaram regurgitação das soluções aplicadas com discreta aspiração brônquica e sem repercussões clínicas relevantes.

## 5. DISCUSSÃO

Em 1950, o cirurgião inglês Norman Barrett publicou pela primeira vez a observação de pacientes que apresentavam úlceras no esôfago distal revestido por epitélio colunar tipo gástrico. Ele concluíra que aquele seguimento revestido por epitélio colunar deveria ser o estômago junto ao esôfago curto, por anomalia congênita. Atualmente, sabe-se que essa anomalia é adquirida e que pacientes com sintomas crônicos de doença do refluxo gastro-esofágico são mais propensos ao seu desenvolvimento. Observa-se que o epitélio colunar substitui o epitélio escamoso danificado pelo refluxo ácido-péptico.

O reconhecimento de indivíduos assintomáticos com esôfago de Barrett continua sendo uma incógnita, podendo representar certo número de pacientes que se apresentam com câncer de esôfago. CAMERON et al (1990) em estudo populacional, estimaram que para cada paciente com diagnóstico conhecido de esôfago de Barrett, deve haver cerca de 20 outros casos sem diagnóstico na população geral.

O esôfago de Barrett não teria tanta importância se não fosse sua conhecida associação com o adenocarcinoma esofágico. A incidência dessa neoplasia começou a

crescer em 1970, sendo que em 1990, cerca de metade dos casos de câncer de esôfago eram de adenocarcinoma (DEVESA et al.1998). As razões para esse aumento são desconhecidas. Esôfago de Barrett é o único fator de risco claramente reconhecido para o desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico.

Fatores como sexo, raça e idade podem ser usados para direcionar uma maior necessidade de endoscopia naqueles com DRGE em busca da presença do esôfago de Barrett. A maior incidência de esôfago de Barrett pode ser esperada em homens brancos com sintomas crônicos de DRGE (SAMPLINER, 2002). Outros estudos também citam o predomínio dos homens e também da raça branca no esôfago de Barrett (WESTON et al.1999, CAMPOS et al. 2001). Dados epidemiológicos do esôfago de Barrett na população brasileira ainda não são bem estabelecidos. Neste estudo, podem-se observar dados similares aos estudos estrangeiros: predomínio do sexo masculino (2,1:1) e da raça branca (77,1% do total de pacientes estudados).

Dentre os estudos epidemiológicos, destaca-se a análise retrospectiva feita por CAMERON; LOMBOY (1992) que avaliaram 377 pacientes com diagnóstico de esôfago de Barrett, sendo verificado que a prevalência dessa afecção aumentava com a idade até alcançar um platô na sétima década e que a idade média para o diagnóstico do esôfago de Barrett sem adenocarcinoma era de 63 anos. O fato de a prevalência aumentar com a idade reforça o conceito de ser o esôfago de Barrett uma condição adquirida e não congênita. Neste estudo, a idade média dos pacientes foi de 60,5 anos. Interessante é o pequeno número de casos de esôfago de Barrett diagnosticados até a quarta década, apenas um caso, enquanto a grande maioria dos diagnósticos foi feita a partir da sexta década (27 casos), observando-se também um progressivo aumento dessa

prevalência com o aumento da idade. Pode-se estimar que a idade média do desenvolvimento do esôfago de Barrett seja por volta dos 40 anos.

Os dados quanto à epidemiologia do esôfago de Barrett ainda encontram-se incompletos. Desta forma, se aceita como orientação que pacientes com sintomas de DRGE devam submeter-se a exames de endoscopia digestiva alta, já que estão mais sujeitos a ter esôfago de Barrett (SAMPLINER, 2002).

A hipertensão arterial e a diabetes melitus estão entre as afecções mais frequentes na população geral. Desta forma, não é surpresa a frequência elevada de HAS e DM citada como afecções associadas ao esôfago de Barrett no presente estudo. Quanto às doenças encontradas em casos isolados, observou-se associação com Síndrome Crest, artrite psoriática, fibrose cística, neoplasia gástrica tratada com gastrectomia e transplante renal prévio (um caso de cada uma dessas doenças). Neoplasia gástrica prévia com conseqüente gastrectomia pode estar relacionada a um maior refluxo alcalino, fator também relacionado ao esôfago de Barrett (MAYER et al. 1979).

A DRGE manifesta-se por sintomas típicos, atípico e por suas complicações, aí incluído o esôfago de Barrett. Entre os sintomas típicos mais frequentes temos a pirose e a azia. Das manifestações atípicas, a mais importante é a dor torácica, também sendo encontrado sintomas como tosse e rouquidão.

Em análise multivariável de 502 pacientes com DRGE, CAMPOS et al. (2001), identificaram fatores de risco para a presença do esôfago de Barrett, encontrando associação positiva entre sintomas de DRGE presentes por mais de 5 anos e o esôfago de Barrett. LAGERGREN et al (1999) mostraram que quanto mais freqüente, intenso e duradouro forem os sintomas de refluxo, maior será o risco de

esôfago de Barrett e do adenocarcinoma esofágico. Nesta casuística, apenas sintomas típicos de DRGE foram pesquisados, sendo observados na minoria dos pacientes (42%). Quando se analisa o paciente com diagnóstico final de displasia ou adenocarcinoma, encontram-se dados também inferiores aos estudos supracitados. Observa-se que dos cinco pacientes com diagnóstico final de displasia ou adenocarcinoma, apenas um referia pirose. Nos dois estudos que relacionaram a presença de sintomas ao achado do esôfago de Barrett, questionários mais completos foram empregados, sendo anotados tanto sintomas típicos quanto os sintomas atípicos. Desta forma, é provável que o presente estudo tenha subestimado os sintomas relacionados ao esôfago de Barrett e ao adenocarcinoma. Além disso, a grande maioria dos pacientes (59 %) estava em uso de alguma terapêutica, o que também contribuiu para redução da sintomatologia.

Tabagismo está associado à piora do refluxo gástro-esofágico por aumento da secreção péptica e indução de relaxamento do esfíncter esofágico inferior. Tabagismo é encontrado com grande frequência entre os pacientes com esôfago de Barrett e está associado a um risco elevado de adenocarcinoma esofágico. O risco do câncer esofágico correlaciona-se diretamente com a quantidade de cigarros fumados por dia e a duração do tabagismo (WU et al. 2001). Em contraste com o carcinoma espinocelular, em que os ex-fumantes têm risco reduzido, se comparados com os fumantes, no desenvolvimento dessa neoplasia, o risco do adenocarcinoma esofágico não se altera consideravelmente, mesmo após 30 anos de interrupção de tabagismo (ENZINGER et al. 2003).

Neste estudo, observa-se frequência elevada de fumantes e ex-fumantes (74,3%) entre os pacientes com esôfago de Barrett. Entre os 5 pacientes com diagnóstico final de displasia ou adenocarcinoma tem-se: 1 tabagista e 4 ex-tabagistas (com tempo de abstinência variando de 1 a mais de 20 anos).

O diagnóstico do esôfago de Barrett é baseado na identificação endoscópica da junção escamo-colunar e da junção esôfago-gástrica. Quando a junção escamo-colunar está deslocada proximamente à junção esôfago-gástrica, o esôfago de Barrett poderá estar presente. Aceita-se como classificação que epitélio de Barrett divide-se em curto (quando sua extensão é inferior a 3,0 cm) e longo (quando superior a 3,0 cm). Tanto o esôfago de Barrett longo quanto o curto podem vir a desenvolver adenocarcinoma (SCHNELL et al. 1992, SHARMA et al.1997).

A endoscopia permite a realização de biópsias para confirmação do tipo histológico característico de esôfago de Barrett, além de fornecer dados quanto ao aspecto do epitélio colunar, o qual pode se apresentar como lingüetas ou como um padrão circunferencial, e ainda identificar alterações de relevo mucoso como úlceras, estenoses e lesões elevadas.

O esôfago de Barrett está associado à presença de hérnia em grande número de pacientes. Dentre os fatores associados a etiopatogenia da DRGE e, conseqüentemente, do esôfago de Barrett, destaca-se a hérnia de hiato. A presença da hérnia de hiato colabora para a queda na pressão do esfíncter esofágico inferior, agindo como uma barreira anti-refluxo deficiente. CAMPOS et al (2001) analisando os fatores preditivos da presença e da extensão do esôfago de Barrett encontraram três fatores associados à presença de esôfago de Barrett longo: hérnia hiatal maior que 4 cm, esfíncter esofágico inferior defeituoso e episódios de refluxo prolongados. De acordo com CAMERON (1999), 96% dos pacientes com esôfago de Barrett tinham hérnia hiatal, comparados a 42% do grupo controle ( $p < 0,001$ ). A presença de hérnia de hiato também foi associada a um maior risco de displasia de alto grau e adenocarcinoma no Barrett. A hérnia de hiato implica refluxo patológico, dano à mucosa e estímulo à

progressão neoplásica. WESTON et al (1999) em estudo prospectivo, identificou duas características endoscópicas associadas ao desenvolvimento de displasia de alto grau e adenocarcinoma no Barrett: hérnia hiatal maior que três centímetros e extensão do esôfago de Barrett superior a dois centímetros.

Nesta casuística, observou-se frequência de hérnia hiatal por deslizamento em 48,8% dos pacientes, com tamanho médio de 3,0 cm (variando de 2,0 a 6,0 cm). A extensão média do esôfago de Barrett foi de 5,5 cm, com 54,3% dos pacientes apresentando extensão entre 2 a 5 cm, 40% dos pacientes apresentando extensão entre 5,0 a 10,0 cm e 5,7% dos pacientes com extensão do epitélio de Barrett superior a 10 cm. Fundoplicatura foi observada em 54,3% dos pacientes, com 3 deles exibindo válvula anti-refluxo incompetente. Desta forma, observa-se que a frequência de hérnia hiatal nesse estudo foi elevada, porém a maioria dos pacientes já havia realizado correção cirúrgica. Dentre os cinco pacientes com displasia ou adenocarcinoma, notou-se que todos exibiam extensão do esôfago de Barrett superior a três centímetros (100% com esôfago de Barrett longo). Hérnia hiatal estava presente em três desses pacientes e fundoplicatura endoscópica tinha sido realizada nos outros dois pacientes. Dados concordantes com os citados pela literatura (WESTON et al. 1999).

O manejo do esôfago de Barrett envolve duas estratégias de tratamento: clínico ou cirúrgico. O objetivo da terapêutica ideal seria o desaparecimento da metaplasia intestinal e interrupção da sua progressão para displasia e adenocarcinoma. Porém, até o momento, a capacidade de alcançar esses objetivos ainda não foi comprovada de forma satisfatória e os estudos comparando esses dois tratamentos têm encontrado resultados discordantes. Em estudo de PARRILA et al. (2003) foram estudados, prospectivamente, 101 pacientes com esôfago de Barrett, sendo que 43

pacientes foram submetidos à terapia medicamentosa e 58 pacientes à cirurgia anti-refluxo. Após tempo médio de seguimento de 5 anos, 39 dos 43 pacientes (91%) do grupo da terapia medicamentosa estavam assintomáticos ou oligossintomáticos. Cinquenta e três dos 58 pacientes (91%) no grupo submetido à cirurgia tiveram resposta satisfatória. Já o desaparecimento da metaplasia intestinal não foi demonstrado em nenhum dos dois grupos e a progressão para displasia e adenocarcinoma também foi similar nos dois grupos. Em estudo de GURSKI et al. (2003), resultados da cirurgia anti-refluxo no esôfago de Barrett foram mostrados. Nesse estudo, observou-se regressão histopatológica em 36% dos pacientes submetidos à terapia cirúrgica, comparado a 7% dos pacientes que receberam terapia clínica. Além disso, foi observada regressão da displasia de baixo grau e até desaparecimento completo da metaplasia intestinal em cerca de um terço dos pacientes submetidos à cirurgia. Porém oito pacientes progrediram, 5 para displasia de baixo grau e 3 para displasia de alto grau (2 no grupo cirúrgico e 1 no grupo clínico), sendo que todos esses exibiam esôfago de Barrett longo.

O risco de desenvolvimento de adenocarcinoma permaneceu aumentado mesmo após cirurgia anti-refluxo (YE et al. 2001, CSENDES et al. 2002, COREY et al. 2003, ABBAS et al.2004). Conclui-se que a cirurgia anti-refluxo pode ser eficaz em controlar sintomas, com o desaparecimento do esôfago de Barrett ocorrendo em alguns relatos, porém, a possibilidade de desenvolvimento de adenocarcinoma continuou presente, justificando a vigilância endoscópica.

Nesta presente casuística, encontramos 19 pacientes com esôfago de Barrett em uso de terapia medicamentosa. Dos cinco pacientes com displasia ou adenocarcinoma 4 deles estavam em uso de medicação (inibidor de bomba de prótons-

IBP) e 2 deles tinham relato de cirurgia anti-refluxo e ainda permaneciam em uso de terapia medicamentosa com IBP.

O diagnóstico de esôfago de Barrett torna-se mais difícil em extensões menores do epitélio colunar, onde a metaplasia pode estar presente de forma focal. Também contribui para aumentar a dificuldade o peristaltismo e a assimetria da junção esôfago-gástrica. Devido a essas dificuldades, nesta série foram estudados apenas pacientes com esôfago de Barrett acima de 2,0 cm. Em estudo de CHALASANI et al (1997), apenas um terço dos pacientes com epitélio colunar curto tinham metaplasia intestinal especializada usando a técnica das biópsias seriadas.

Adenocarcinoma esofágico é doença letal, com sobrevida estágio dependente e com disseminação precoce, muitas vezes antes mesmo do início dos sintomas. Devido ao rico suprimento linfático que se estende à lâmina própria, podem-se encontrar metástases linfonodais em casos de carcinoma submucoso e até mesmo em casos de carcinoma intramucoso. A grande esperança de melhora na sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma esofágico é a detecção do câncer em um estágio precoce e potencialmente curável.

Orientações atuais recomendam vigilância endoscópica dos pacientes com esôfago de Barrett com o objetivo de detectar câncer em estágio precoce. O grau de displasia determina o intervalo endoscópico, e anormalidades da superfície mucosa, como nódulos ou úlceras, requerem maior atenção. Os intervalos da vigilância endoscópica são aumentados em casos com ausência de displasia em duas endoscopias consecutivas com biópsias, onde intervalo de 3 anos parece apropriado (SAMPLINER, 2002). Dados de um estudo caso-controle mostraram que o exame endoscópico em pacientes com DRGE reduz o risco de morte por adenocarcinoma esofágico, indicando

que a vigilância endoscópica oferece alguma proteção, sendo que o intervalo ideal ainda não foi estabelecido (KEARNY et al. 2003).

Displasia representa a alteração anterior à neoplasia, sendo caracterizada por alterações citológicas e arquiteturais. É o indicador atual de risco para câncer e sua classificação é subdividida em: negativo para displasia, indefinido para displasia, displasia de baixo grau, displasia de alto grau e carcinoma. Inflamação ativa ocasiona dificuldades em separar displasia de alterações reparativas. Desta forma, vigilância endoscópica não deve ser feita até que a inflamação seja controlada com terapia anti-secretora (FALK, 2002).

DRGE → METAPLASIA → DISPLASIA → ADENOCARCINOMA  
 INTESTINAL      BAIXO GRAU      ALTO GRAU

Protocolos de vigilância orientam obtenção de biópsias nos quatro quadrantes do epitélio colunar, a cada 2 centímetros, com biópsias adicionais de qualquer alteração da mucosa (SAMPLINER et al. 1998). Esses protocolos se justificam frente ao achado da metaplasia intestinal, displasia e adenocarcinoma se apresentar de forma espaçada e algumas vezes em um mesmo paciente. Peças cirúrgicas de pacientes submetidos à esofagectomia devido a adenocarcinoma mostraram que displasia envolvia extensões variáveis da mucosa ao redor do carcinoma (REID et al. 1988). A biópsia seriada tenta evitar perdas de pequenas áreas de displasia ou mesmo adenocarcinoma. Tentando obter um método mais eficaz, FALK et al. (1999), estudaram a prevalência de carcinoma após esofagectomia em pacientes com esôfago de Barrett com displasia de alto grau após vigilância endoscópica e biópsias com pinça convencional, comparada às biópsias com pinça de maior tamanho, denominada jumbo, encontrando resultados similares entre as duas técnicas de biópsias (38% e 33%, respectivamente). O uso de pinças jumbo requer utilização de endoscópio com canal terapêutico, nem sempre

disponível em todos os Serviços de endoscopia, além de aumentar o custo do exame. Neste estudo, realizou-se biópsias seriadas com pinças convencionais, nos quatro quadrantes, a cada 2 a 3 cm, por todo o epitélio colunar. O número médio de fragmentos foi superior ao número médio de fragmentos biopsiados após endoscopia com cromoscopia e magnificação, com acurácia diagnóstica semelhante entre os métodos.

Autores como FALK (2002), citaram como limitações dos protocolos de vigilância endoscópica: grande consumo de tempo, custo elevado, não aderência por todos os endoscopistas e falha em distinguir as áreas normais de áreas com displasia ou adenocarcinoma. Apesar das limitações citadas, em estudo de VAN SANDICK et al (1998), observou-se que a vigilância endoscópica trouxe efeitos benéficos aos pacientes, possibilitando ressecabilidade e menor mortalidade por adenocarcinoma esofágico. Os pacientes com câncer diagnosticados durante programa de vigilância tiveram detecção de sua afecção em estágio mais precoce, com menor mortalidade, quando comparados àqueles que tiveram esse mesmo diagnóstico, após investigação de sintomas.

O desenvolvimento de estratégias que direcionem os protocolos aos pacientes de maior risco e diminuam a frequência e a intensidade da vigilância em indivíduos de menor risco também tem sido objeto de estudo.

Além da detecção precoce de displasia de alto grau, precursora do adenocarcinoma, também se considera importante os seguintes objetivos em um programa de vigilância endoscópica:

- ❖ distinção do esôfago de Barrett de áreas de esofagite erosiva;
- ❖ direcionamento das biópsias com obtenção mais precisa de fragmentos para análise;
- ❖ determinação do intervalo ideal de vigilância.

Recentemente, muitas estratégias e técnicas inovadoras têm sido desenvolvidas para melhorar a sensibilidade da detecção da displasia e minimizar os problemas com erro de amostragem. Podem-se citar as seguintes técnicas: cromoscopia, endoscopia com magnificação de imagem, tomografia com coerência óptica, ultra-som com alta frequência e autofluorescência (WONG; TRIADOFILOPOULOS, 2003).

Cromoscopia é técnica que envolve uso de corantes como o azul de metileno, para melhorar a visualização e caracterização do epitélio. Azul de metileno é absorvido pelas células tipo intestinais, sendo seu uso inicialmente descrito por investigadores japoneses que o utilizaram para detecção de metaplasia intestinal no estômago (CANTO, 2001). O uso do azul de metileno na avaliação do esôfago de Barrett preconizado por CANTO et al (1996) demonstrou elevada acurácia (95%) desse corante em diagnosticar áreas de metaplasia intestinal especializada no esôfago de Barrett. Em estudo de SHARMA et al (2001), em pacientes com esôfago de Barrett curto, biópsias direcionadas com o azul de metileno foram comparadas com biópsias seriadas, em dois grupos diferentes de pacientes, encontrando superioridade do primeiro método no diagnóstico de metaplasia intestinal especializada (61% x 42%, respectivamente), com um número menor de fragmentos avaliados. Outros estudos também citaram a capacidade do azul de metileno em corar seletivamente a metaplasia intestinal especializada no esôfago de Barrett (CANTO et al. 2000; KIESSLICH et al. 2001; BREYER et al. 2003) inclusive em esôfago de Barrett longo. Esses estudos citam a sensibilidade para diagnosticar metaplasia intestinal especializada, em pacientes nos quais a coloração com azul de metileno foi positiva, em torno de 77 a 98%.

O azul de metileno também mostra utilidade em detectar displasia endoscopicamente inaparente e áreas de adenocarcinoma precoce. Em contraste com

áreas de esôfago de Barrett sem displasia, que exibe padrão de coloração homogêneo corado, as áreas de displasia ou adenocarcinoma exibem padrão heterogêneo ou pouco corado (CANTO et al. 2001). Nessa série, os autores realizaram estudo tanto *in vivo* quanto em *ex vivo*, para testar o valor preditivo do grau da variação da intensidade da cromoscopia, em identificar áreas de displasia ou câncer. Os resultados mostraram que amostras sem displasia eram obtidas de áreas não coradas em 38% dos casos, comparados a 92% e 82% de amostras com displasia de alto e baixo graus, respectivamente. O aumento da heterogeneidade e a diminuição da intensidade da coloração com o azul de metileno foram fatores preditivos independentes de displasia de alto grau e câncer. As células displásicas exibem aumento do tamanho do núcleo, diminuição do citoplasma e redução das células caliciformes, o que diminui a absorção do corante.

O uso da cromoscopia com azul de metileno na vigilância endoscópica, poderia melhorar a detecção de displasia e do câncer em estágio precoce com redução de custos comparado a realização de biópsias seriadas devido a quantidade menor de fragmentos necessário para análise (CANTO et al. 2000) e direcionar áreas para terapia endoscópica (ELL et al. 2000).

Resultados menos animadores também foram descritos. Em estudo prospectivo de WO et al. (2001), foram comparadas biópsias guiadas pelo azul de metileno com biópsias seriadas, sendo que os resultados foram similares entre os grupos. A sensibilidade e a especificidade para diagnóstico de metaplasia intestinal especializada foi 53% e 51%, e para displasia foi 51% e 48 %, respectivamente. Não houve diferenças nos resultados entre esôfago de Barrett curto ou longo. Também, segundo estudo prospectivo de EGGER et al. (2003), que realizou endoscopia com

autofluorescência seguida de cromoscopia com azul de metileno e biópsias, além de biópsias seriadas nos quatro quadrantes, quando esses métodos foram comparados, não foram constatadas diferenças significativas quanto ao diagnóstico de displasia e adenocarcinoma. A sensibilidade e a especificidade foram 71% e 50% para cromoscopia com azul de metileno e 59% e 78% para autofluorescência. Esse estudo sugere que a observação cuidadosa do epitélio seguida da realização de biópsias seriadas permanece como melhor método de vigilância endoscópica. Em estudo brasileiro realizado por SAPORITI et al (2003), também não foi evidenciado vantagem na realização da cromoscopia em relação à técnica convencional no diagnóstico do EB. Nesse estudo, quando os autores compararam a cromoscopia versus a técnica convencional, a sensibilidade e a especificidade do primeiro método em diagnosticar metaplasia intestinal especializada foi de 62,5% e 15,4%, respectivamente.

No presente estudo, os 35 pacientes realizaram endoscopia com biópsias seriadas e, após período de 4 a 20 semanas, realizou-se o segundo exame endoscópico. Esse período de espera teve como objetivo a recuperação dos traumas provocados pelas biópsias. O segundo exame endoscópico constou de cromoscopia com azul de metileno seguida da aplicação de ácido acético e magnificação de imagem. Nesse segundo exame observaram-se os padrões exibidos após a cromoscopia e após a magnificação, utilizando-se esses métodos para direcionar as áreas de metaplasia intestinal especializada e as áreas de risco. Os resultados histológicos das áreas analisadas foram anotados e estabeleceu-se um diagnóstico final para cada paciente. Desta forma, encontramos sensibilidade e especificidade de 88 e 50%, respectivamente, para a detecção de metaplasia intestinal especializada em áreas coradas, e sensibilidade e especificidade de 75% e 100 %, respectivamente, para detecção de displasia ou

adenocarcinoma em áreas não coradas. Esses dados se aproximam dos publicados da maioria dos estudos. Fatores como lavagem insuficiente do corante ou erro de amostragem podem ter contribuído para a baixa especificidade do método em detectar metaplasia intestinal especializada. É importante ressaltar que a maneira com que os dados são apresentados difere muito entre os estudos, dificultando uma fiel comparação entre os resultados. Os estudos de CANTO et al (2000), SHARMA et al (2001) e KIESSLICH et al (2001) também tiveram a análise dos resultados baseada no número de pacientes (e não no número de biópsias).

A técnica utilizada para a cromoscopia difere bastante, tanto entre diferentes autores, quanto entre estudos efetuados por um mesmo investigador. A técnica ideal ainda não foi definida, dificultando comparações. Nesta casuística, utilizou-se 10 ml de solução de N-acetilcisteína a 10% para cada 5 cm de esôfago de Barrett e 10 ml de azul de metileno 0.5 % para cada 5 cm do esôfago de Barrett. Após aplicação do corante, aguardou-se 2 minutos e em seguida foi realizada lavagem com 30 ml de soro fisiológico para cada 5 cm de EB, com o intuito de se remover o excesso do corante. Observou-se que em seu primeiro estudo, CANTO et al (1996) utilizaram 8 a 16 ml de solução de N-acetilcisteína a 10% para cada 0-6 cm de esôfago de Barrett e 10 a 15 ml de azul de metileno 0.5 % para cada 0-6 cm do EB. Em estudo posterior, esses mesmos investigadores utilizaram quantidades proporcionalmente maiores tanto de N-acetilcisteína quanto de azul de metileno, além de estabelecerem tempo maior de exposição do corante antes de proceder com sua lavagem (CANTO et al.2000). Mais pesquisas são necessárias para se comparar as diferentes técnicas de cromoscopia com azul de metileno e se determinar a mais adequada entre elas.

Além da variabilidade da técnica, outros fatores também contribuem para as diferenças de resultados encontrados entre alguns autores, podendo-se citar: subjetividade da interpretação da variação da coloração, grau de familiarização da técnica e diferentes desenhos de estudo.

A magnificação de imagem, técnica que envolve uso de endoscópios especiais, tem sido usada com ou sem associação com corantes para melhor avaliar o esôfago de Barrett e também em conjunto com aplicação do ácido acético. Os endoscópios com magnificação possuem um sistema de foco ajustável permitindo tanto uma avaliação convencional quanto uma avaliação com *zoom*, acionado pelo endoscopista.

A endoscopia com magnificação e ácido acético envolve o uso desse ácido de fraco pH, também utilizado em colposcopia para avaliação do colo uterino. A aplicação do ácido acético no esôfago distal foi utilizada por GUELRUD e HERRERA (1998) que mostraram melhora na detecção de ilhas remanescentes de epitélio colunar após tratamento endoscópico do esôfago de Barrett, sendo método seguro e barato. O uso desse método para avaliação da superfície mucosa do esôfago de Barrett e identificação dos padrões de sua superfície foi realizado inicialmente por GUELRUD et al. (2001). Seu estudo incluiu 49 pacientes com diagnóstico prévio de esôfago de Barrett sem displasia, sendo feita aspensão de ácido acético, cerca de 10 a 15 ml e observados 4 diferentes e característicos padrões da superfície mucosa: tipo I (padrão circular, arredondado), tipo II (padrão reticular), tipo III (padrão viliforme) e tipo IV (padrão cerebriforme). Ao término desse estudo, biópsias do padrão tipo I revelaram epitélio fúndico, biópsias do padrão tipo II revelaram padrão cárdico em 90% dos casos e análise do padrão III e IV identificaram metaplasia intestinal especializada em 87% e

100% dos espécimes de biópsias. Em estudo recente de TOYODA et al. (2004), o valor da magnificação de imagem com ácido acético para detecção da presença de metaplasia intestinal especializada no esôfago distal e junção esôfago-gástrica em pacientes submetidos a EDA diagnóstica foi avaliado. Os padrões à magnificação foram divididos em três tipos: 1(regular e arredondado), 2(reticular) e 3(viliforme). Os resultados mostraram boa correlação entre o padrão tipo viliforme e a presença de metaplasia intestinal especializada nas biópsias (sensibilidade de 88% e especificidade de 90%).

STEVENS et al. (1994) foram os primeiros a associar cromoscopia e magnificação de imagem para diagnóstico do esôfago de Barrett. Os autores aplicaram índigo carmim para destacar as áreas suspeitas de esôfago de Barrett e as examinaram com a magnificação de imagem. O padrão resultante mostrou aparência viliforme, sendo confirmada a presença de metaplasia intestinal especializada nessas áreas. Posteriormente, ENDO et al. (2002) sugeriram nova classificação para o esôfago de Barrett. Nesse estudo, os autores utilizaram endoscopia com magnificação de imagem e cromoscopia com azul de metileno, sendo apresentados 5 padrões distintos da superfície mucosa: tipo 1: caracterizado por padrão circular arredondado, tipo 2: linhas planas e longas, tipo 3: aparência oval e alongada, tipo 4: padrão tubular, semelhante a cordas e tipo 5: padrão viliforme. O azul de metileno não corou áreas caracterizadas pelos tipos 1 ou 2, entretanto, metaplasia intestinal especializada foi encontrada em 6% dos espécimes de biópsia da mucosa que exibia padrão tipo 1. A positividade para o azul de metileno foi de 23% para o tipo 3, onde 40% dos espécimes de biópsia revelaram metaplasia intestinal especializada. No padrão 4 e 5, 100% dos espécimes de biópsia continham metaplasia intestinal especializada, porém a positividade para o corante foi de 60% e 50% dos casos, respectivamente.

Em 2003, SHARMA et al. utilizando índigo carmim e magnificação de imagem em 80 pacientes, definiram os seguintes padrões: circular, viloso e irregular/distorcido. A metaplasia intestinal especializada foi identificada em 97% dos pacientes com padrão viliforme e em 17% dos que apresentavam padrão circular. Displasia de baixo grau foi encontrada em 18 pacientes, todos com padrão viloso, enquanto displasia de alto grau foi detectada em 6 pacientes, todos eles com padrão distorcido. A sensibilidade e a especificidade do padrão viloso para detectar metaplasia intestinal especializada foi de 97% e 76%, respectivamente. Esse foi o primeiro estudo a mencionar a correlação do padrão à magnificação com presença de displasia e sugerindo a eliminação das biópsias seriadas. Vale ressaltar que no ano de 2002, quando iniciamos esse estudo, essa classificação foi determinada por nós, adaptando-se àquela referida por GUELRUD et al. (2001).

No presente estudo observou-se nítido predomínio do padrão viliforme, sendo que a sensibilidade e especificidade da magnificação de imagem em detectar metaplasia intestinal especializada em áreas com padrão viliforme foi de 88 e 50%, respectivamente. Já a sensibilidade e especificidade das áreas com padrão amorfo em detectar displasia foi de 100%. Quando as áreas coradas e com padrão viliforme foram avaliadas juntas, observou-se que os resultados continuavam semelhantes: 83 e 50% para sensibilidade e especificidade na detecção de metaplasia intestinal especializada. A classificação usada neste estudo é muito similar à utilizada por SHARMA et al. (2003), que também encontrou alta sensibilidade nesse método, porém com especificidade superior. Em ambos estudos, displasia de baixo grau exibiu padrão viliforme, semelhante a áreas não displásicas, sugerindo que essa alteração não possa ser diferenciada pela magnificação disponível. Neste estudo, encontramos 2 pacientes com

displasia de alto grau, sendo que em um deles o padrão observado à magnificação foi viliforme e no segundo o padrão foi amorfo, já nos dois pacientes com adenocarcinoma o padrão resultante foi amorfo. No estudo de SHARMA et al. (2003), os 6 casos de displasia de alto grau exibiram padrão amorfo, não sendo descritos casos de adenocarcinoma.

Nesta série, quando comparados os resultados finais obtidos pelo método tradicional de biópsias seriadas com a cromoscopia seguida de magnificação, encontramos eficácia semelhante e grau de concordância moderada entre os métodos. Metaplasia intestinal especializada foi encontrada em 71,4% dos pacientes com biópsias orientadas pelo método convencional e em 77,1% dos pacientes com biópsias orientadas pelo método da cromoscopia/magnificação de imagem ( $p=0,41$ ). Displasia ou adenocarcinoma foi encontrada em 6% das biópsias orientadas pela cromoscopia/magnificação de imagem e em 9% das biópsias orientadas pelo método convencional. Essa diferença foi atribuída a um único paciente onde displasia de baixo grau foi detectada apenas pelo método convencional com biópsias seriadas, sustentando a idéia da existência de fragmentos focais de displasia. Embora o número de áreas biopsiadas pela endoscopia convencional tenha sido superior em relação às obtidas pela cromoscopia e magnificação, o diagnóstico histológico foi similar. Assim sendo, poder-se-ia inferir que as biópsias obtidas com a cromoscopia e magnificação foram mais seletivas.

Avaliando-se neste estudo o grupo de pacientes que apresentou diagnóstico final de displasia ou adenocarcinoma, notou-se a importância de uma avaliação endoscópica criteriosa. Observou-se que dos 5 pacientes com diagnóstico de displasia ou adenocarcinoma, 4 exibiam alterações em seu relevo mucoso, dados semelhantes

foram ressaltados por HILLMAN et al. (2003). Segundo esse estudo, presença de esofagite intensa, úlceras, nodularidades ou estreitamentos indicam maior risco de desenvolvimento de displasia e adenocarcinoma. Também em estudo de MONTGOMERY et al. (2002), observou-se que a presença de úlcera com displasia de alto grau aumentava a probabilidade de se encontrar carcinoma nos espécimes ressecados, além de também aumentar a frequência de carcinoma invasivo.

A magnificação de imagem é método seguro, porém necessita treinamento do endoscopista e aparelhagem especial, não disponível na maioria dos centros. Fatores como a pulsação cardíaca e os movimentos inspiratórios contribuem para uma maior dificuldade técnica da magnificação de imagem. Durante o desenvolvimento do presente estudo, observamos que a aplicação da magnificação sobre o epitélio com azul de metileno não proporcionou imagem nítida como a obtida após a aspensão do ácido acético. Razão por que estabelecemos primeiro delimitar com a cromoscopia as áreas coradas e não coradas, seguindo-se com a aspensão do ácido e a realização da magnificação.

Novos métodos endoscópicos devem ser reprodutíveis. Em estudo prospectivo de MEINING et al. (2004) avaliou-se a variação interobservador e intra-observador da magnificação de imagem após ácido acético ou coloração com azul de metileno. Os resultados mostraram fraca concordância interobservador ( $\kappa < 0,4$ ) e baixa acurácia dos métodos na detecção de metaplasia intestinal especializada.

A escolha da terapia do esôfago de Barrett depende principalmente da existência e do grau da displasia. Em esôfago de Barrett sem displasia a terapia é focalizada no controle dos sintomas de refluxo do paciente. Pacientes com displasia de baixo grau são orientados a realizar vigilância endoscópica periódica. Em casos de

adenocarcinoma intramucoso ser encontrado, esofagectomia é a terapia de escolha. Já a terapia em casos de displasia de alto grau permanece sob controvérsias, sendo a esofagectomia considerada o padrão ouro, a vigilância endoscópica realizada com menores intervalos também é opção aceita. A favor da ressecção endoscópica tem-se o argumento que o adenocarcinoma é freqüentemente encontrado em espécimes ressecados de pacientes operados devido à displasia de alto grau. Além do mais, a sobrevida aumenta em casos de detecção precoce do adenocarcinoma. Por outro lado, a mortalidade e a morbidade da esofagectomia são consideradas elevadas em se tratando de uma doença pré maligna. Terapias endoscópicas de menor risco estão surgindo como opções alternativas, destacando-se a ablação endoscópica efetuada por meio de métodos térmicos, fotodinâmicos ou mecânicos. Também a associação desses métodos com terapia anti-refluxo medicamentosa ou cirúrgica têm sido estudadas. (VAN DEN BOOGERT et al. 1999).

Ressecção endoscópica da mucosa é método seguro, com baixa mortalidade e morbidade. Quando comparada aos métodos de ablação, ressecção endoscópica acrescenta a grande vantagem de fornecer material para estudo histopatológico. ELL et al. (2000) realizou ressecção endoscópica de mucosa em pacientes com displasia de alto grau ou adenocarcinoma, visíveis através de EDA convencional, cromoscopia ou fluorescência. O procedimento resultou em remissão local completa em 97% dos pacientes classificados como tendo lesões de baixo risco e em 59% dos que possuíam lesões de maior risco. Desenvolvimento de lesões metacrônicas ou recorrência de displasia de alto grau foi encontrada em 17% dos pacientes de baixo risco e em 14% dos que possuíam lesões de alto risco. Apenas um caso de complicação maior foi verificado, correspondente a hemorragia e controlada endoscopicamente. A ressecção endoscópica

permite avaliação histológica de uma extensão maior do tecido, melhorando a acurácia do estadiamento da profundidade da invasão (NIJHAWAN;WANG. 2000).

Nesta casuística, os casos com alterações displásicas ou neoplásicas receberam tratamentos que foram orientados pelas características dos pacientes. Em seguimento posterior, com 3 e 6 meses, as biópsias endoscópicas dos pacientes submetidos à mucosectomia não identificaram focos de neoplasia residual.

Observa-se que a vigilância endoscópica permite o diagnóstico precoce de lesões pré neoplásicas e neoplásicas, com aparente ganho em sobrevida. Essas lesões foram identificadas a partir da avaliação cuidadosa da superfície mucosa do epitélio colunar, as quais puderam ser suspeitadas em exame endoscópico convencional. O reconhecimento da importância de eliminar toda a área com metaplasia intestinal levou ao estudo da associação de diferentes modalidades terapêuticas. As características do paciente assim como da área a ser tratada devem orientar a melhor terapia. Os pacientes que recusam cirurgia ou são de alto risco cirúrgico seriam bons candidatos para a terapia endoscópica. Áreas localizadas de displasia de alto grau e alterações em relevo mucoso são boas indicações para ressecção endoscópica. Displasia de alto grau não localizada pode ser tratada com terapia fotodinâmica (PDT) ou ablação térmica (SAMPLINER;2004).

A cromoscopia é técnica segura, sendo observadas nesta casuística, complicações em apenas 2 pacientes (5,7%), esses apresentaram regurgitação das soluções usadas, mas sem repercussão clínica. A segurança do método foi ressaltada pela maioria dos investigadores, sendo que em estudo de DAVE et al. (2001) o tempo mais prolongado desse exame, com conseqüentemente maior desconforto ao paciente, além de presença de vômitos em 2 pacientes foram relatadas como complicações que

comprometeram a continuidade do estudo. Também pode-se citar como desvantagem a necessidade de aplicação de agente mucolítico e uso de materiais adicionais como o catéter spray.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O EB continua merecendo estudo aprofundado, porquanto não há até o momento consenso entre os autores em relação à sua conceituação e riscos relacionados à malignização. A controvérsia é maior ainda quando se discute os aspectos desencadeantes e predisponentes à transformação maligna. O conceito de displasia como estado intermediário da eventual progressão da MIE para o adenocarcinoma é bastante controverso, desde que, não há concordância unânime entre os patologistas. Entretanto, diversas constatações indicam que o adenocarcinoma no EB seja precedido pelo estágio de displasia, assim, os pesquisadores têm trabalhado no intuito de classificar as alterações histopatológicas em categorias bem definidas. Na realidade, o termo displasia deve ser segundo recomendação da Organização Mundial da Saúde e o Consenso de Viena, gradativamente substituído por **neoplasia intraepitelial** (DIXON,2002; WERNER,2000). Assim sendo, a categoria **neoplasia intraepitelial (displasia) de alto grau** diz respeito às alterações bem definidas limitadas ao epitélio, e segundo orientação da OMS, equivale ao termo *carcinoma in situ*.

Os avanços na biologia molecular estão apontando para novos caminhos, de modo que a atuação médica possa ser direcionada para os pacientes de risco elevado. Dentre os marcadores pesquisados, destaca-se a expressão aumentada do gen p53, c-erbB-2, p-63, c-myb, Ki67 e PCNA. O significado destes marcadores e sua utilidade como testes diagnósticos ainda são incertos (GLICKMAN, 2001; WERNER,2000).

O exame endoscópico convencional apresenta limitações no diagnóstico das alterações consideradas pré-cancerosas, quando ainda não se observam alterações macroscópicas, porém continua sendo o meio disponível mais efetivo. Com intuito de aumentar a acurácia do diagnóstico foram introduzidos métodos e técnicas endoscópicas como o uso do corante e magnificação de imagem aplicados no presente estudo. Ressalta-se a importante conclusão que no diagnóstico de câncer precoce e displasias, a endoscopia convencional foi tão efetiva quanto a endoscopia com cromoscopia e magnificação. Portanto, pode-se inferir que esse último método não será o adequado para rastreamento de lesões pré neoplásicas em sistema de vigilância no EB. Deve-se continuar dando ênfase ao exame endoscópico convencional minucioso na busca de alterações mínimas na superfície do epitélio de Barrett com múltiplas biópsias.

## 6. CONCLUSÕES

A endoscopia com a magnificação de imagem, cromoscopia e aspensão do ácido acético no Esôfago de Barrett, proporcionou as seguintes conclusões:

- 1) alta sensibilidade e baixa especificidade na detecção da metaplasia intestinal especializada;
- 2) baixa sensibilidade e alta especificidade em detectar displasia ou adenocarcinoma;
- 3) em comparação com o exame endoscópico convencional com biópsias seriadas, não houve diferença significativa na detecção de metaplasia intestinal especializada, displasia ou câncer;
- 4) as alterações na superfície do epitélio de Barrett visíveis ao exame endoscópico convencional e à cromoscopia, corresponderam às áreas de displasia e de adenocarcinoma.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBAS, A.E.; DESCHAMPS, C.; CASSIVI, S.D.; ALLEN, M.S.; NICHOLS, F.C.; PAIROLERO, P.C. Barrett's esophagus: the role of laparoscopic fundoplication. **Ann. Thorac. Surg.**, v.77, n.2, p.393-396, 2004.
2. BREYER, H.P.; MAGUILNIK, I.; BARROS, S.; EDLWEISS, M. I. Does methylene blue detect intestinal metaplasia in Barrett's esophagus? **Gastrointest. Endosc.**, v.57, p. 505-509, 2003.
3. CAMERON, A. J.; ZINSMEISTER, A. R.; BALLARD, D. J.; CARNEY, J. A. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. **Gastroenterology**, v.99, n.5, p.918-922, Oct., 1990.
4. CAMERON, A.J. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. **Am. J. Gastroenterol.**, v.94, p.2054-2059, 1999.
5. CAMERON, A.J. LOMBOY, C.T. Barrett's esophagus: age, prevalence, and extent of columnar epithelium. **Gastroenterology**, v.103, p.1241-1245, 1992.
6. CAMERON, A.J.; ZINSMEISTER, A.R.; BALLARD, D.J.; CARNEY, J.A. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus: comparison of population-based clinical and autopsy findings. **Gastroenterol**, v.99, p.918-922, 1990.
7. CAMPOS, G.M.R.; DEMEESTER, S.R.; PETERS, J.H.; OBERG, S.; CROOKES, P.F.; HAGEN, J.A.; BREMNER, C.G.; SILLIN, L.F.; MASON, R.J.; DEMEESTER, T.R. Predictive factors of Barrett esophagus. **Arch. Surg.**, v.136, p.1267-1273, Nov., 2001.
8. 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. **Gastrointest. Endosc.**, v.44, p.1-7, 1996.
9. 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. **Gastrointest. Endosc.**, v.51, p.560-568, 2000.
10. CANTO, M. I., SETRAKIAN, S., WILLIS, J.; CHAK, A.; PETRAS, R.; SIVAK, M. V. Methylene blue staining of dysplastic and nondysplastic Barrett's esophagus: an in vivo and ex vivo study. **Gastrointest. Endosc.**, v.33(5), p.391-400, 2001.
11. CANTO, M. I. Methylene blue chromoendoscopy for Barrett's esophagus: coming soon to your GI unit? **Gastrointest. Endosc.**, v.54, p.403-409, 2001.
12. CHALASANI, N.; WO, J.M., HUNTER, J. G.; WARING, J. P. Significance of intestinal metaplasia in different areas of esophagus including esophagogastric junction. **Dig Dis Sci**, v. 42, p. 603-607, 1997.
13. COREY, K.E.; SCHMITZ, S.M.; SAHEEN, N.J. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta analysis. **Am. J. Gastroenterol.**, v.98, n.11, p.2390-2394, 2003.
14. CSENDES, A.; BURDILES, P.; BRAGHETTO, I.; SMOK, G.; CASTRO, C.; KORM, O.; HENRIQUEZ, A. Dysplasia and adenocarcinoma after classic antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. **Ann. Surg.**, v.235, n.2, p.178-185, 2002.
15. DAVE, U.; SHOUSA, S.; WESTABY, D. Methylene blue stain :is it really useful in Barrett's esophagus? **Gastrointest. Endosc.**, v.53, p.333-335, 2001.

16. DEVESA, S. S.; BLOT, W. J. FRAUMENI, J. F. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. **Cancer**, v.83, p.2049-2053, 1998.
17. DIXON, M.D. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. **Gut**, v.51, p.130-131, 2002.
18. EGGER, K.; WERNER, M.; MEINING, A; OTTO, R.; ALLESCHER, H.D.; HOFER, H.; ROSCH, T. Biopsy surveillance is still necessary in patients with Barrett's oesophagus despite new endoscopic imaging techniques. **Gut**, v.52(1), p18-23,2003.
19. ELL, C.; MAY, A.; GOSSNER, L.; PECH, O.; GUNTER, E.; MAYER, G. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus . **Gastroenterology**, v.118, p.670-677.
20. ELL, C.;MAY, A; GOSSNER, L.; PECH, O.; GUNTER, E.; MAYER, G.; et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus . **Gastroenterology**, v.118, p. 670-677, 2000.
21. ENDO, T.; AWAKAWA, T.; TAKAHASHI, H.; ARIMURA, Y.; ITOH, F.; et al. Classification of Barrett's epithelium by magnifying endoscopy. **Gastrointest. Endosc.**, v.55, p. 641-647, 2002.
22. ENZINGER, P.C., MAYER, R.J. Esophageal cancer. **N. Engl. J. Med.**, v.349, n.23, p.2241-2252, Dec., 2003.
23. FALK, G.W.; Barrett's esophagus. **Gastroenterology**, v. 122, n.6, p. 1569-1591, 2002.
24. FALK, G.W.; RICE, T.W.; GOLDBUM, J.R.; RICHTER, J.E. Jumbo biopsy forceps protocol still misses unsuspected cancer in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. **Gastrointest. Endosc.**, v.49, n.2, p.170-175, 1999.
25. GLICKMAN, J.N.; YANG, A.; SHAHSAFAEI, A.; et al. Expression of p53 related p63 in the gastrointestinal tract and in esophageal metaplastic and neoplastic disorders. **Hum. Pathol.**, v.32, p.1157-1165, 2001.
26. GUELRUD, M.; HERRERA, I. Acetic acid improves identification of remnant islands of Barrett's epithelium after endoscopic therapy. **Gastrointest. Endosc.**, v.47, p.512-515, 1998.
27. GUELRUD, M.; HERRERA, I.; ESSENFELD, H.; CASTRO, J. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. **Gastrointest. Endosc.**, v.53, p. 559-565, 2001.
28. GURSKI, R.R.; PETERS, J.H.; HAGEN, J.A.; DEMEESTER, S.R.; BREMNER, C.G.; CHANDRADFOMA, P.T.; DEMEESTER, T.R. Barrett's esophagus can and does regress after antireflux surgery: a study if prevalence and predictive features. **J. Am. Coll. Surg.**, v.196, p.706-713, 2003.
29. HILLMAN, L.C.; CHIRAGAKIS, L., CLARKE, C.; KAUSHIK, S.P.; KAYE, G.L. Barrett's esophagus :macroscopic markers and the predicti of dysplasia and adenocarcinoma. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.18 (5), p.526-533, 2003.
30. KEARNY, D. J.; CRUMP C.; MAYNARD C.; BOYKO E. J. A case –control study of endoscopy and mortality from adenocarcinoma of the esophagus or gastric cardia in persons with GERD. **Gastrointest. Endosc.**, v.57, p. 823-829,2003.
31. KIESSLICH, R.; HAHN, M.; HERRMANN, G.; JUNG, M. Screening for specialized columnar epithelium with methylene blue chromoendoscopy in patients with Barrett's esophagus and a normal control group. **Gastrointest. Endosc.**, v.53, p.47-52, 2001.

32. KUDO, S.; TAMURA, S.; NAKAJIMA, T. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. **Gastrointest. Endosc.**, v.44, p.8-14, 1996.
33. LAGERGREN, J.; BERGSTRÖM, R.; LINDGREN, A.; NYRÉN, O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. **N. Engl. J. Med.**, v.340, n.11, p.825-831, Mar., 1999.
34. LAVINE, D.S. Management of displasia in the columnar-lined esophagus. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, v.26, p.613-634, 1997.
35. MEINING, A.; ROSCH, T.; KIESSLICH, R.; MUDERS, M.; SAX, F.; HELDWEIN, W. Inter and intra observer variability of magnification chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. **Endoscopy**, v. 36, p. 160-164, 2004.
36. MEYER, W.; VOLLMAR, F.; BÄR, W. Barrett-esophagus following total gastrectomy. **Endoscopy**, v.11, p.121-126, 1979.
37. MONTGOMERY, E.; BRONNER, M.P.; GREENSON, J.K.; HABER, M.M.; HART, J.; et al. Are ulcers a marker for invasive carcinoma in Barrett's esophagus. Data from a diagnostic variability study with clinical follow up. **Am. J. Gastroenterol.** , v. 97(1), p. 27-31, 2002.
38. NIJHAWAN, P.H.; WANG, K.K. Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic feature suggestive of malignancy and high-grade dysplasia within Barrett's esophagus. **Gastrointest. Endosc.**, v.52, p.328-332, 2000.
39. 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.**, v.237, p.291-298, 2003.
40. PROVENZALE, D.; KEMP, J.A.; ARORA, S.; WONG, J.B. A guide for surveillance of patients with Barrett's esophagus. **Am. J. Gastroenterol.**, v.89, p.670-680, 1994.
41. SAMPLINER, R. E. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. **Am. J. Gastroenterol.**, v.93, p.1028-1032, 1998.
42. SAMPLINER, R. E. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. **Am. J. Gastroenterol.**, v.97, n.8, p.1888-1894, 2002.
43. SAMPLINER, R. Endoscopic ablative therapy for Barrett's esophagus: current status. **Gastrointest. Endosc.**, v.59, p.66-69, 2004.
44. SAMPLINER; RE. High-grade dysplasia in Barrett's esophagus: an evolving clinical dilemma. **Am. J. Gastroenterol.**, v.88, p.1811-1812, 1993.
45. SAPORITI; MRL.; SOUZA, RCA.; PISANI, JC.; AMARANTE, HM.; CARMES, ER.; SAKAMOTO, DG. Cromoendoscopia com azul de metileno para diagnóstico de esôfago de Barrett. *Arquivos de Gastroenterologia*, v.40, n.03, p. 139-147, 2003.
46. SCHNELL, T.G.; SONTAG, S.J.; CHEJFEC, G. Adenocarcinomas arising in tongues or short segments of Barrett's esophagus. **Digestive Diseases and Sciences**, v.37, n.1, p.137-143, Jan., 1992.
47. SHARMA, P.; MORALES, T.; BHATTACHARYYA, A; GAREWAL, S.; SAMPLINER, R. Dysplasia in short segment Barrett's esophagus: a prospective 3-year follow up. **Am. J. Gastroenterol.** , v. 92(11), p. 2012-2016, 1997.
48. SHARMA, P.; TOPALOVISK, M.; MAYO, M.; WESTON, A. Methylene blue chromoendoscopy for detection of short segment Barrett's esophagus. **Gastrointest. Endosc.**, v.54, p. 289-293,2001.

49. SHARMA, P.; WESTON, A.P.; TOPALOVSKI, M.; CHERIAN, R.; BHATTACHARYYA, A.; SAMPLINER, R.E. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. **Gut**, v.52, p. 24-27, 2003.
50. SPECHLER, S.J. Barrett's esophagus. **Gastroenterologist**, v.2, p.273-284, 1994.
51. STEVENS, P.D.; LIGHTDALE, C.J.; GREEN, P.H.; SIEGEL, L.M.; GASCIA-CARRASQUILLO, R.J.;ROTTERDAN, H. Combined magnification endoscopy for the evaluation of Barrett's esophagus. **Gastrointest. Endosc.**, v.40, p.747-749,1994.
52. TOMISHIGE, T. Cromoscopia do Estômago e Duodeno. In: SAKAI, P.; ISHIOKA, S.; MALUF, F. **Tratado de Endoscopia Diagnóstica e Terapêutica**, 1ª edição, São Paulo: Atheneu, 2001. Cap.4, vol.2, p. 25-29.
53. TOYODA, Y.; RUBIO, C.; BEFRITS, R.; HAMAMOTO, N.; ADACHI, Y.; JARAMILLO, E. Detection of intestinal metaplasia in distal esophagus and esophagogastric junction by enhanced magnification endoscopy. **Gastrointest. Endosc.**, v.59, p. 15-21, 2004
54. VAN SANDICK, J. W. ; VAN LANSCHOT, J. J. B.; KUIKEN, B. W.; TYTGAT, J. N. J.; OFFERHAUS, G. J. A.; OBERTOP, H. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's esophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. **Gut**, v. 43, p. 216-222, 1998.
55. WERNER, M.; FLEJOU, J.F.; HAINAUT, P.; HÖFLER, H.; LAMBERT, R.; KELLER, G.; STEIN, H.J. Adenocarcinoma of the oesophagus. In: HAMILTON, S.R.; AALTONEN, L.A. **Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System**. World Health Organization Classification of Tumours, p.20-26, 2000.
56. WESTON, A.P.; BADR, A.S.; HASSANEIN, R.S. Prospective Multivariate analysis of clinical, endoscopic and histological factors predictive of development of Barrett's multifocal high-grade dysplasia or adenocarcinoma. **Am. J. Gastroenterol.**, v.94, n.12, p.3413-3419, 1999.
57. WO, J.; RAY, M.; MAYFIELD-STOKES, S.; AL-SABBAGH, G.; GEBRAIL, F.; SLONE, S.; WILSON, M. Comparison of methylene blue directed biopsies and conventional biopsies in the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus **Gastrointest. Endosc.**, v.54, p.294-301, 2001.
58. WONG, T.; TRIADAFILOPOULOS, G. Methods of surveillance for Barrett's esophagus. **Gut**, v.52, p. 5-6, 2003.
59. WU, A.; WAN, P.; BERNSTEIN, L. A multiethnic population –based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). **Cancer Causes Control**, v.12, p.721-732, 2001.
60. YE, W.; CHOW, W.; LAGERGREN, J.; YIN, L.; NYRÉN, O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. **Gastroenterology**, v.121, n.6, p.1286-1293, Dec., 2001.

## APÊNDICE

A 1 - RESULTADO DAS BIÓPSIAS : **EBS** (EDA COM BIÓPSIAS SERIADAS) X **ECM**  
(EDA COM CROMOSCOPIA + MAGNIFICAÇÃO)

<b>Pacientes</b>	<b>EBS</b>	<b>ECM</b>
JOF	MIE	MIE
FAQ	MIE	MIE
AC	MIE	MIE
KFL	EC	MIE
MM	MIE	MIE
MCN	MIE	MIE
AMF	MIE	MIE
AGT	EC	MIE
GRP	MIE	MIE
WMS	MIE	MIE
OCP	MIE	MIE
APJ	MIE	MIE
OA	MIE	MIE
ZN	MIE	MIE
POS	MIE	EC
NA	DAG	DAG
JDM	MIE	MIE
JSD	MIE	MIE
OMG	MIE	MIE
FLFS	ADENOCA	ADENOCA
ST	MIE	MIE
CC	EC	EC
ABB	EC	MIE
HLB	MIE	MIE
JLBM	MIE	MIE
ERS	EC	EC
CARV	MIE	MIE
MGP	DBG	MIE
JGM	DAG	DAG
MDF	MIE	MIE
<u>PR</u>	ADENOCA	ADENOCA
SFO	MIE	EC
DLB	MIE	MIE
RBO	MIE	MIE
LSO	MIE	MIE

MIE: metaplasia intestinal especializada

DBG: displasia de baixo grau; DAG: displasia de alto grau

ADENOCA: adenocarcinoma

## A 2 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS

Ptes	idade	sexo	raça	co-morbid	tabag.	ex-tabag	sintoma	medic
JOF	75	M	B	HAS, DM		>30 anos	Pirose M	Bromop, omepr
FAQ	73	M	B	Neo gast		>10 anos	Pirose L	Neg
AC	55	M	B	HAS, asma		>3 anos	Pirose I	Bromop, Omepr
KFL	22	F	N	CREST			Pirose I	Omepr
MM	46	M	B		SIM		Nega	Omepr
MCN	47	F	B					Nega
AMF	65	M	B			> 5anos	Nega	Neg
AGT	57	M	B	Neo gast		>5 anos	Nega	Neg
GRP	77	M	B			> 40 a	Pirose I	Ranit, omepr
WMS	45	M	N	Artrite psoriát			Pirose M	Omepr
OCP	57	M	B	HAS		>20anos	Neg	Neg
APJ	42	M	B	HAS		>10anos	Neg	Neg
AO	68	M	B	HAS, DM			Neg	Omepr
ZN	78	F	N	HAS	SIM		Neg	Neg
POS	57	M	N			>10anos	Pirose M	Neg
<b>NA</b>	<b>75</b>	<b>F</b>	<b>MUL</b>	<b>HAS</b>		<b>&gt;15anos</b>	<b>Neg</b>	<b>Omepr</b>
JDM	72	M	B			>20anos	Neg	Neg
JSD	69	M	B			>22anos	Pirose M	Omepr
OMG	73	M	B	HAS		>40anos	Pirose L	Ranit
<b>FLFS</b>	<b>56</b>	<b>M</b>	<b>B</b>	<b>TXrenal</b>	<b>SIM</b>		<b>Neg</b>	<b>Neg</b>
ST	62	F	B	HAS		>4 anos	Neg	Neg
CC	66	M	B			>30anos	Pirose L	Ranit
ABB	52	F	B	HAS			Neg	Ranit
HLB	61	M	B				Neg	Neg
JLM	52	M	B	HAS		>1ano	Pirose L	Omepr
ERS	78	M	B	HAS, DM		>5anos	Neg	Neg
CAV	47	M	B			>10anos	Neg	Neg
<b>MGP</b>	<b>65</b>	<b>F</b>	<b>B</b>	<b>HAS</b>		<b>&gt;1ano</b>	<b>Pirose M</b>	<b>Ranit</b>
<b>JGM</b>	<b>62</b>	<b>M</b>	<b>MUL</b>	<b>HAS</b>		<b>&gt;10anos</b>	<b>Neg</b>	<b>Omepr</b>
MDF	56	F	B	HAS			Neg	Neg
<b>PR</b>	<b>73</b>	<b>M</b>	<b>MUL</b>			<b>&gt;20anos</b>	<b>Neg</b>	<b>Omepr</b>
SFO	45	F	N		SIM		Pirose M	Ranit
DLB	73	F	B				Neg	Neg
RBO	68	M	B	Fibr císt			Pirose L	Omepr
LSO	47	F	B		SIM		Pirose M	Omepr

### A -3 ACHADOS ENDOSCÓPICOS

Ptes	Hérnia	Fundop	Barrett (cm)	Esofagite erosiva	Úlcera	Estenose	Cicat	Lesão elevada
JOF	3,0	---	5,0	+	---	---	---	---
FAQ	---	---	5,0	---	---	---	---	---
AC	---	+	12,0	---	---	---	---	---
KFL	---	---	4,0	+	+	---	---	---
MM	2,0	---	5,0	---	---	---	---	---
MCN	---	+	8,0	---	---	---	---	---
AMF	---	+	5,0	---	---	---	---	---
AGT	3,0	---	3,0	---	---	---	---	---
GRP	4,0	---	7,0	---	---	---	---	---
WMS	2,0	---	2,0	---	---	---	---	---
OCP	---	+	7,0	---	---	---	---	---
APJ	---	+	18	---	---	---	---	---
OA	5,0	---	10	+	---	---	---	---
ZN	3,0	+	15	---	---	---	---	---
POS	2,0	+	4,0	+	---	---	---	---
<b>NA</b>	<b>---</b>	<b>+</b>	<b>7,0</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>+</b>
JDM	---	+	3,0	---	---	---	---	---
JSD	2,0	---	10,0	---	---	---	---	---
OMG	---	+	2,0	---	---	---	---	---
<b>FLFS</b>	<b>2,0</b>	<b>---</b>	<b>6,0</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>+</b>
ST	---	+	6,0	---	---	---	---	---
CC	---	+	2,0	---	---	---	---	---
ABB	2,0	---	3,0	---	---	---	---	---
HLB	---	+	7,0	---	---	---	---	---
JLBM	2,0	---	3,0	---	---	---	---	---
ERS	---	+	6,0	+	---	+	---	---
CARV	---	+	10,0	---	---	---	---	---
<b>MGP</b>	<b>---</b>	<b>+</b>	<b>6,0</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>---</b>
<b>JGM</b>	<b>3,0</b>	<b>---</b>	<b>7,0</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>+</b>	<b>---</b>
MDF	---	+	6,0	---	---	---	---	---
<b>PR</b>	<b>8,0</b>	<b>---</b>	<b>3,0</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>---</b>	<b>+</b>
SFO	---	+	2,0	---	---	---	---	---
DLB	4,0	+	2,0	---	---	---	---	---
RBO	2,0	---	2,0	---	---	---	---	---
LSO	2,5	---	2,0	---	---	---	---	---

**A -4 ASPECTO DO EB NA EDA + AZUL DE METILENO**

Ptes	Homogeneam corado	Homogeneam.hipoc. ou não corado	Misto
JOF			X
FAQ			X
AC	X		
KFL			X
MM			X
MCN	X		
AMF			X
AGT	X		
GRP			X
WMS			X
OCP			X
APJ	X		
OA			X
ZN	X		
POS	X		
<b>NA</b>			<b>X</b>
JDM			X
JSD	X		
OMG	X		
<b>FLFS</b>			<b>X</b>
ST	X		
CC			X
ABB		X	
HLB	X		
JLBM	X		
ERS			X
CARV	X		
<b>MGP</b>		<b>X</b>	
<b>JGM</b>			<b>X</b>
MDF	X		
<b>PR</b>			<b>X</b>
SFO	X		
DLB		X	
RBO			X
LSO	X		

### A -5 ASPECTO DO EB NA EDA + MAGNIFICAÇÃO

<b>Ptes</b>	<b>Circular</b>	<b>Viliforme</b>	<b>Amorfo</b>
JOF		X	X
FAQ		X	
AC			X
KFL		X	X
MM		X	
MCN		X	
AMF		X	X
AGT		X	
GRP		X	
WMS		X	X
OCP		X	X
APJ		X	
OA		X	
ZN		X	
POS		X	
<b>NA</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
JDM		X	X
JSD		X	
OMG		X	
<b>FLFS</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
ST	X	X	
CC		X	
ABB		X	
HLB		X	
JLBM		X	
ERS	X	X	
CARV		X	
<b>MGP</b>		<b>X</b>	
<b>JGM</b>		<b>X</b>	
MDF		X	
<b>PR</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
SFO	X	X	
DLB		X	X
RBO		X	X
LSO		X	

**A - 6 ASPECTO ENDOSCÓPICO, CROMOSCOPIA C/ AM E PADRÃO DA MAGNIFICAÇÃO**

Ptes	Homogeneam corado	Homogeneam.hipoc. ou não corado	Misto	<i>Circular</i>	<i>Viliforme</i>	<i>Amorfo</i>
JOF			X		X	X
FAQ			X		X	
AC	X					X
KFL			X		X	X
MM			X		X	
MCN	X				X	
AMF			X		X	X
AGT	X				X	
GRP			X		X	
WMS			X		X	X
OCP			X		X	X
APJ	X				X	
OA			X		X	
ZN	X				X	
POS	X				X	
<b>NA</b>			<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
JDM			X		X	X
JSD	X				X	
OMG	X				X	
<b>FLFS</b>			<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
ST	X			<i>X</i>	X	
CC			X		X	
ABB		X			X	
HLB	X				X	
JLBM	X				X	
ERS			X	<i>X</i>	X	
CARV	X				X	
<b>MGP</b>		<b>X</b>			<b>X</b>	
<b>JGM</b>			<b>X</b>		<b>X</b>	
MDF	X				X	
<b>PR</b>			<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
SFO	X			<i>X</i>	X	
DLB		X			X	X
RBO			X		X	X
LSO	X				X	

**A – 7 Identificação dos pacientes estudados**

<b>INICIAIS</b>	<b>REGISTRO</b>	<b>BIÓPSIA 1</b>	<b>BIÓPSIA 2</b>
JOF	3560155B	52-7770-1	52-3973-7
FAQ	2946325I	52-9258-1	55-8888-0
AC	3344712J	52-9146-1	55-8887-1
KFL	2866667K	52-9141-0	55-8879-0
MM	3572664H	52-9872-5	52-3308-9
MCN	3330054F	53-0206-4	55-9366-2
AMF	3144433G	53-0949-2	49-2842-3
AGT	3271710E	53-1577-8	48-3605-7
GRP	2839217A	53-1812-2	55-9735-8
WMS	2826648G	53-1793-2	56-2125-9
OCP	3527314G	53-3027-2	56-0931-3
APJ	3310745C	53-2482-3	56-1564-0
OA	5249955H	53-2484-0	56-0186-0
ZN	2318702H	53-4755-6	55-2615-9
POS	5139134E	53-4920-6	50-2680-6
NA	13557426B	53-5928-7	54-0287-5
JDM	2800595H	54-7488-4	56-1136-9
JSD	2920931F	54-1755-4	56-1563-1
OMG	3097308J	54-8636-0	54-2847-5
FLFS	3309567H	54-8414-6	55-8315-2
ST	13509812B	54-9616-0	54-2859-9
CC	2967164K	55-0221-7	53-1309-0
ABB	13514507I	55-1068-6	53-7324-7
HLB	13521636F	55-1658-7	56-2335-9
JLBM	5270916B	55-1659-5	54-2077-6
ERS	3264909D	55-2610-8	56-1340-0
CARV	3289817C	55-3041-5	55-9013-0
MGP	2846404H	55-6567-7	56-2130-5
JGM	2350987I	55-7512-5	56-1730-8
MDF	3341599B	55-7512-5	56-2334-0
PR	2803669E	55-9367-0	55-7335-1
SFO	3209815I	56-2332-4	56-0364-1
DLB	2108445C	56-5804-7	58-4440-1
RBO	2867002I	56-5666-4	58-4805-9
LSO	2163236B	58-0119-2	58-5040-1

A – 8 ASPECTOS: MACROSCÓPICOS, ULTRASSONOGRÁFICOS E HISTOLÓGICOS DOS 5 PACIENTES COM ALTERAÇÕES À HISTOLOGIA

<b>Pacientes</b>	<b>Aspecto macroscópico</b>	<b>Aspecto ao USG endoscópico</b>	<b>Histologia – pós terapêutica</b>
<b>NA</b>	<b>II a</b>	<b>Restrito à mucosa</b>	<b>Adenocarcinoma tubular bem diferenciado, restrito à mucosa</b>
<b>FLFS</b>	<b>I</b>	<b>Invasão da muscularis própria</b>	<b>Adenocarcinoma tipo intest. moderadam. diferenciado, restrito à mucosa</b>
<b>MGP</b>	<b>S/ alteração</b>	<b>Não realizou</b>	<b>--</b>
<b>JGM</b>	<b>II c</b>	<b>Restrita à mucosa</b>	<b>--</b>
<b>PR</b>	<b>II a</b>	<b>Restrita à mucosa</b>	<b>Adenocacinoma tubulo papilífero, bem difer. Restrito à mucosa</b>