Francisco Carlos Bernal da Costa Seguro

Utilização de pHmetria de múltiplos canais para estudo de refluxo
distal em pacientes em pós-operatório de fundoplicatura por
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: Dr. Marco Aurelio Santo

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Seguro, Francisco Carlos Bernal da Costa

Utilização de pHmetria de múltiplos canais para estudo de refluxo distal em pacientes em pós-operatório de fundoplicatura por esôfago de Barrett / Francisco Carlos Bernal da Costa Seguro. -- São Paulo, 2010.

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

Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: Marco Aurelio Santo.

Descritores: 1.Refluxo gastroesofágico/cirurgia 2.Esôfago de Barrett
3.Monitoramento do pH esofágico 4.Fundoplicatura

USP/FM/SBD-038/10

Dedicatória

À minha esposa, Marina, que aceitou todas as privações impostas por minha profissão, sempre a meu lado, com muito amor e carinho.

Dedicatória

A meus pais, Francisco e Teresa Cristina,
que sempre apoiaram e incentivaram meus
passos ao longo da vida, proporcionando
todas as condições necessárias para meus
estudos e minha formação pessoal e
profissional.

Agradecimentos

Ao Dr. Marco Aurélio Santo, orientador e amigo, por todas as horas que passamos discutindo cada detalhe de todas as etapas do trabalho. Certamente, sem seu estímulo e suas instruções em todos os momentos, não chegaria tão longe.

Prof. Dr. Ivan Cecconello, pelo incentivo ao início da carreira acadêmica e por todo o empenho em minha efetivação como médico do Serviço de Cirurgia do Esôfago da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Dr. Rubens Sallum, pela oportunidade de participação nas atividades do Serviço de Cirurgia do Esôfago e por todo o conhecimento transmitido nas mais variadas técnicas de cirurgia esofágica.

Ao Dr. Júlio Rafael Mariano da Rocha, grande estimulador do meu envolvimento com a cirurgia esofágica, desde os tempos da Residência Médica até hoje.

Ao Dr. Ary Nasi, cujas sugestões para aperfeiçoamento da técnica de pHmetria empregada foram fundamentais para realização do estudo.

Às Dras. Ângela Falcão e Jeovana Brandão, pela execução de todos os exames de manometria e pHmetria.

Ao Dr. Sérgio Szachnowicz, colega do Serviço de Cirurgia do Esôfago, por auxiliar na seleção da casuística.

Ao Dr. Fauze Maluf Filho, que realizou o estudo endoscópico de todos os pacientes.

Ao Dr. Humberto Setsuo Kishi, colega de turma, que realizou a análise histológica das biópsias realizadas.

Démerson André Polli, pelas análises estatísticas.

À secretária Vilma, por toda a atenção e orientações prestadas durante o curso de pós-graduação.

À bibliotecária Marta, pela simpatia e pelo auxílio na revisão bibliográfica.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1. Introdução	1
2. Objetivo	5
3. Revisão da literatura	7
3.1 Definições	8
3.2 Histórico	9
3.3 Relação entre doença do refluxo gastroesofágico e esôfago de Barrett	11
3.4 Diagnóstico	14
3.4.1 Sinais e sintomas	14
3.4.2 Exames complementares	15
3.5 Papel do ácido na mucosa do esôfago de Barrett	19
3.6 Relação entre esôfago de Barrett e adenocarcinoma	20
3.7 Tratamento	22
3.7.1 Controle dos sintomas	25
3.7.2 Promoção ou indução da cura ou regressão do epitélio metaplásico	26
3.7.3 Interrupção da progressão para displasia e câncer	27
3.8 Refluxo ácido ultra-distal	29
4. Casuística e métodos	34
5. Resultados	41
6. Discussão	48
6.1 Critérios de seleção	50
6.2 Método	52
6.3 Resultados	56
6.4 Adenocarcinoma esofágico	59
7. Conclusões	66
9. Referências	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados obtidos no canal A	42
Tabela 2. Resultados obtidos no canal B	43
Tabela 3. Resultados obtidos no canal C	45
Tabela 4. Comparação de resultados entre canais A e B	45
Tabela 5. Comparação de resultados entre canais B e C	46
Tabela 6. Resultados obtidos no canal D	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esôfago de Barrett – aspecto endoscópico de mucosa	17
Figura 2. Estudo contrastado de esôfago com hérnia hiatal	17
Figura 3. Endoscopia digestiva alta: fundoplicatura com envolvimento circunferencial do esôfago distal	36
Figura 4. Exame contrastado do esôfago e estômago: fundoplicatura intra-abdominal	36
Figura 5. Cateteres de pHmetria	38
Figura 6. Comparação entre a exposição ácida dos canais A, B e C	46

RESUMO

Seguro FCBC. *Utilização de pHmetria de múltiplos canais para estudo de refluxo distal em pacientes em pós-operatório de fundoplicatura por esôfago de Barrett* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010; 81p.

INTRODUÇÃO: Há relatos de ocorrência de displasia e adenocarcinoma esofágico em pacientes com esôfago de Barrett submetidos a tratamento cirúrgico com fundoplicatura bem sucedido, comprovado pela realização de pHmetria esofágica prolongada sem evidência de acidez em esôfago, o que sugere que pode ocorrer refluxo distal ao cateter de pHmetria, não detectado por esse método. Essa hipótese motivou o desenvolvimento de metodologia para avaliar a presença de refluxo 1cm acima da borda superior do esfíncter inferior do esôfago (EIE). **OBJETIVO:** Comparar a exposição ácida em 3 diferentes níveis: 5cm acima da borda superior EIE, 1cm acima da borda superior do EIE e em região intra-esfíncteriana. **CASUÍSTICA E MÉTODO:** 11 pacientes com esôfago de Barrett, submetidos à fundoplicatura à Nissen para tratamento do refluxo gastroesofágico, sem sintomas de refluxo e com endoscopia e estudo radiográfico contrastado de esôfago sem sinais de recidiva, foram selecionados. Foram submetidos à manometria esofágica para avaliar a localização e a extensão do EIE. Realizou-se então pHmetria esofágica com 4 canais: canal A: 5cm acima da borda superior do EIE; canal B: 1cm acima; canal C: intraesfíncteriano, na porção média entre a borda superior e inferior do EIE; canal D: em posição intragástrica. Avaliou-se o escore de DeMeester no canal A, para detectar refluxo patológico. Comparou-se o número de episódios de refluxo ácido, o número de episódios de refluxo prolongado e a fração de tempo com $\text{pH} < 4,0$ nos canais A e B. Comparou-se a fração de tempo de $\text{pH} < 4,0$ nos canais B e C. A fração de tempo com $\text{pH} < 4,0$ no canal D foi usada como parâmetro para não migração proximal do cateter. **RESULTADOS:** Houve maior número de episódios de refluxo e maior fração de tempo com $\text{pH} < 4,0$ no canal B do que no canal A, com significância estatística, sendo a mediana do tempo de exposição ácida menor que 1,5%. Por outro lado, houve menor fração de tempo com $\text{pH} < 4,0$ no canal B do que no canal C, sugerindo competência do esfíncter em conter o refluxo gastroesofágico. Um paciente apresentou refluxo patológico no canal A, apesar de não ter evidência até então de refluxo. Dois casos de adenocarcinoma esofágico foram diagnosticados nos pacientes do grupo estudado. **CONCLUSÕES:** A região 1cm acima da borda superior do EIE está mais exposta a acidez do que a região 5cm acima da borda superior do EIE, embora a exposição ácida seja em níveis bem reduzidos. A região 1cm acima da borda superior do EIE está menos exposta a acidez do que a região intraesfíncteriana, demonstrando eficácia da fundoplicatura em conter o refluxo nesse nível.

Descritores: Refluxo gastroesofágico/cirurgia; esôfago de Barrett; monitoramento do pH esofágico; fundoplicatura.

SUMMARY

Seguro FCBC. *Use of multiple channel pH monitoring for evaluation of distal reflux in patients after fundoplication for treatment of Barrett's esophagus* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo"; 2010; 81p.

INTRODUCTION: There are reports of dysplasia and esophageal adenocarcinoma occurring in patients with Barrett's esophagus after successful surgical treatment with fundoplication, confirmed with prolonged esophageal pH monitoring showing no acid in esophagus, suggesting that there might be reflux distal to the catheter, not detected by this method. This hypothesis led to the development of methodology to evaluate the occurrence of reflux 1cm above the upper border of the lower esophageal sphincter (LES). **OBJECTIVE:** Compare the acid exposition in three different levels: 5cm above the upper border of the LES, 1cm above the upper border of the LES and in the intrasphincteric region. **CASUISTIC AND METHODS:** 11 patients with Barrett's esophagus, submitted to Nissen fundoplication as treatment for gastroesophageal reflux, with no symptoms of reflux and with endoscopy and contrasted esophageal radiograph, were selected. The patients underwent esophageal manometry to evaluate the location and extension of the LES. After that, they underwent a 4-channel pH monitoring: channel A: 5cm above the upper border of the LES; channel B: 1cm above the upper border of the LES; channel C: intrasphincteric, in the mid-portion between the upper and lower border of the LES; channel D: intragastric. The DeMeester score was assessed in channel A, to detect pathologic reflux. The number of reflux episodes, the number of prolonged episodes and the fraction of time with $\text{pH} < 4,0$ were compared in channels A and B. The fraction of time with $\text{pH} < 4,0$ was compared in channels B and C. The fraction of time with $\text{pH} < 4,0$ in channel D was used as a parameter to ensure no proximal migration of the catheter. **RESULTS:** There were more episodes of reflux and a higher fraction of time with $\text{pH} < 4,0$ in channel B than in channel A, with statistical significance. On the other hand, there was lesser fraction of time with $\text{pH} < 4,0$ in channel B than in channel C, suggesting competence of the sphincter in preventing gastroesophageal reflux. One patient presented pathologic reflux in channel A, besides no other evidence of that. Two cases of esophageal adenocarcinoma were diagnosed in the studied patients. **CONCLUSIONS:** the region 1cm above the upper border of the LES is more exposed to acid than the region 5cm above the upper border of the LES, although this exposure occurred in reduced levels. The region 1cm above the upper border of the LES is less exposed to acid than the intrasphincteric region.

Descriptors: Gastroesophageal reflux/surgery; Barrett esophagus; esophageal pH monitoring; fundoplication

1. INTRODUÇÃO

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) apresenta alta prevalência na população. No ocidente, a ocorrência de queimação retroesternal ou regurgitação ácida uma vez por semana varia de 15 a 25% da população, enquanto na Ásia é inferior a 5% ¹. No Brasil, cerca de 12% da população apresenta queimação retroesternal ao menos uma vez por semana ². Define-se como Doença do Refluxo Gastroesofágico a condição que se desenvolve quando o refluxo de conteúdo gástrico causa sintomas ou complicações que afetem a qualidade de vida do paciente ¹

O esôfago de Barrett é alteração da mucosa esofágica decorrente de refluxo gastroesofágico intenso e prolongado que determina desenvolvimento de metaplasia colunar do tipo intestinal e ocorre em 1 a 2% dos casos de DRGE ¹. No entanto, até 10 a 15% dos pacientes com sintomas crônicos de refluxo submetidos a endoscopia podem apresentar-se com esôfago de Barrett ².

A importância do esôfago de Barrett reside na sua relação potencial com o adenocarcinoma esofágico. No mundo ocidental, a frequência de adenocarcinoma do esôfago apresentou grande elevação nos últimos anos, atualmente caracterizando-se como o tumor esofágico mais comum em alguns países, superando a incidência do carcinoma espinocelular ³⁻⁵.

A meta do tratamento dos pacientes com esôfago de Barrett é interromper a agressão tecidual que provoca inflamação e progressão para displasia e câncer. Para tal fim, deve-se evitar o refluxo ácido

gastroesofágico, tido como o principal estímulo lesivo para a mucosa esofágica. O tratamento pode ser clínico, baseado em medidas comportamentais para diminuição do refluxo gastroesofágico e no uso de medicamentos para inibir a produção de ácido pelo estômago. O tratamento cirúrgico evita a ocorrência de refluxo através da confecção de válvula anti-refluxo, determinando aumento dos níveis de pressão do esfíncter inferior do esôfago e normalização da exposição do esôfago distal ao ácido e, portanto, maior controle do refluxo, sendo assim o tratamento melhor indicado para pacientes com esôfago de Barrett ⁶⁻⁹.

Para se avaliar o sucesso do tratamento, pode-se utilizar parâmetro clínico de controle dos sintomas relacionados ao refluxo, ou exames complementares. A endoscopia digestiva alta pode detectar falha do tratamento, com presença de esofagite ou progressão do epitélio metaplásico. O estudo contrastado do esôfago avalia a ocorrência de refluxo durante o exame. Porém, a pHmetria esofágica prolongada é o melhor exame para determinar a presença de refluxo ácido gastroesofágico, considerado como padrão para este fim ¹⁰⁻¹².

Chama à atenção a existência de alguns pacientes que desenvolvem displasia e mesmo adenocarcinoma durante o seguimento, após tratamento bem sucedido, comprovado por exames complementares, incluindo a pHmetria convencional ^{13;14}. Isso suscita a hipótese de refluxo em segmento de esôfago mais distal, não detectável pelos métodos de investigação atualmente empregados, pois a pHmetria convencional avalia

refluxo em posição 5cm acima da borda superior do esfíncter inferior do esôfago, com limitação para avaliar acidez abaixo desse nível.

Essa hipótese motivou o desenvolvimento de método para avaliar a presença de refluxo 1cm acima da borda superior do esfíncter inferior do esôfago.

2. OBJETIVO

Utilizando a pHmetria de múltiplos canais como método para estudo de refluxo em pacientes em pós-operatório de fundoplicatura por esôfago de Barrett e admitidos como curados, temos como objetivo comparar a exposição ácida em três diferentes níveis:

- 5cm acima da borda superior do EIE, como padrão de pHmetria convencional;

- 1cm acima da borda superior do EIE, em região mais distal do esôfago;

- em região intra-esfincteriana, na porção média entre a borda superior e inferior do EIE.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Definições

A definição de Doença do Refluxo Gastroesofágico, de acordo com o Consenso Brasileiro de Doença do Refluxo, é de distúrbio crônico relacionado ao fluxo retrógrado de conteúdo gástrico para o esôfago, resultando em espectro variado de sintomas, com ou sem agressão tecidual¹⁵.

A ocorrência de refluxo ácido, especialmente após refeições, é um processo fisiológico e, portanto, a simples presença de refluxo gastroesofágico ou sintomas esporádicos de queimação retroesternal ou regurgitação não podem ser considerados como doença. A definição de Doença do Refluxo Gastroesofágico é de condição que se desenvolve quando o refluxo de conteúdo gástrico causa sintomas ou complicações que afetem a qualidade de vida do paciente¹.

O esôfago de Barrett é definido como a substituição do epitélio estratificado escamoso do esôfago por epitélio colunar intestinal^{15;16}. Essa alteração é observada em exame endoscópico e deve ser confirmada em estudo histopatológico^{15;17}.

A definição tradicional de esôfago de Barrett exigia que o epitélio metaplásico tivesse extensão superior a 3cm à partir da transição esofagogástrica, conforme proposto por Skinner et al. (1983)¹⁸. No entanto, mais recentemente, observou-se que lesões com menor extensão de acometimento da mucosa do esôfago distal e mesmo restritas à transição

esofagogástrica são relacionadas a refluxo gastroesofágico e apresentam potencial de malignização, assim como o esôfago de Barrett tradicional, e, portanto também são classificadas como esôfago de Barrett ¹².

Assim, pode-se classificar o esôfago de Barrett em longo, quando com extensão superior a 3cm e curto, quando apresenta-se com extensão inferior a 3cm. Mais recentemente, surgiu o conceito de esôfago de Barrett ultra-curto, quando não há evidência endoscópica de alteração epitelial do esôfago distal, porém biópsias da transição esofagogástrica evidenciam a presença de metaplasia intestinal. Entidade distinta é a metaplasia intestinal da cárdia, que se define como a presença de metaplasia intestinal em mucosa gástrica logo abaixo da transição esofagogástrica, que tem etiologia e prognóstico diferentes do esôfago de Barrett ¹⁹⁻²¹.

3.2 Histórico

Apesar de a condição da metaplasia colunar do esôfago receber o epônimo de esôfago de Barrett, a descrição desta condição foi feita muitos anos antes, em 1906, por Tleson, que, em séries de autópsias, observou a presença de úlceras em esôfago distal com aspecto semelhante a úlceras pépticas encontradas em mucosa de estômago. Este autor sugeriu que a causa destas úlceras poderia ser a ocorrência de refluxo gastroesofágico ²².

Norman Barrett, em 1950, descreveu a presença de úlceras pépticas crônicas em esôfago. Porém, o autor considerava que a víscera que apresentava as úlceras era o estômago, pois era revestida de epitélio colunar e em seu conceito, o esôfago era uma víscera tubular que deveria ser revestida por epitélio escamoso. O autor considerou a entidade como esôfago curto congênito, com herniação e tubulização do estômago ²³. Isso mostra que Barrett não reconheceu a afecção que leva seu nome como uma doença esofágica e também não percebia a relação da metaplasia com o refluxo gastroesofágico, pois não acreditava tratar-se de alteração adquirida.

A primeira vez que o epônimo Barrett foi utilizado para descrever alteração esofágica foi em texto de Allison e Johnstone, em 1953. O termo foi empregado para descrever a presença de úlcera esofágica que se desenvolve em esôfago revestido por mucosa gástrica, denominando-a de “úlcera de Barrett” ²⁴.

Neste texto, Allison e Johnstone relatam sete casos de pacientes que apresentavam hérnia hiatal por deslizamento, esôfago revestido por mucosa gástrica, estenose péptica do esôfago e úlceras na mucosa colunar do esôfago. Um dos pacientes apresentava um tumor esofágico, com diagnóstico de adenocarcinoma. Os autores definem neste texto que a estrutura tubular mediastinal recoberta por epitélio gástrico tratava-se do esôfago, e não do estômago, como Barrett havia sugerido. No entanto, mantêm a hipótese de tratar-se de alteração congênita, não de doença adquirida. Além disso, apesar de observarem a associação com

esofagite de refluxo e estenose péptica do esôfago, não percebem a associação causal entre o refluxo gastroesofágico e a metaplasia colunar do esôfago ²⁴.

Em 1960, Barrett reconhece que o esôfago pode ser acometido por heterotopia gástrica, sugerindo a substituição do termo “esôfago curto congênito” por “esôfago revestido por epitélio colunar”. No entanto, o autor ainda mantém a hipótese de tratar-se de afecção congênita e, apesar de reforçar a associação com hérnia hiatal e esofagite, também não percebe relação entre as duas afecções. Na realidade, afirma que as úlceras que surgem no segmento de epitélio colunar do esôfago são úlceras gástricas verdadeiras, sem relação com refluxo gastroesofágico, como seriam as úlceras que ocorrem na mucosa escamosa do esôfago ²⁵.

3.3 Relação entre doença do refluxo gastroesofágico e esôfago de Barrett

A relação causal hoje conhecida entre a DRGE e o esôfago de Barrett foi demonstrada por diversos estudos posteriores.

Bremner et al. ²⁶ realizaram estudo experimental em cães. Três grupos foram avaliados. Em todos os grupos, os cães eram submetidos à ressecção de mucosa de esôfago distal e cárdia através de esofagotomia. No primeiro grupo, procedia-se, além disso, a fixação do estômago ao diafragma, criando hérnia hiatal. No segundo grupo, o mesmo procedimento

cirúrgico era realizado e, após duas semanas, os cães recebiam histamina, para estimular secreção ácida gástrica. No último grupo, os animais eram submetidos apenas à ressecção da mucosa, sem a criação da hérnia hiatal. Após algumas semanas, os animais foram sacrificados e o esôfago foi estudado macroscópica e microscopicamente. No terceiro grupo, sem indução de refluxo gastroesofágico, ocorreu reepitelização do esôfago com mucosa estratificada. Já no segundo grupo, com refluxo gastroesofágico induzido e com hiperacidez provocada, a reepitelização se deu por epitélio colunar. Por fim, o primeiro grupo, com refluxo gastroesofágico, porém sem hiperacidez, a reepitelização se deu de forma dividida entre epitélio colunar no trecho distal e epitélio estratificado no trecho proximal. Os achados levaram à conclusão de que, com agressão ácida, o esôfago tem estímulo para epitelização por mucosa colunar, o que explicaria a ocorrência da metaplasia colunar em pacientes com esofagite crônica e intensa ²⁶.

Em nosso meio, Pollara, em 1981, também em estudo experimental com cães, observou o mesmo achado de regeneração da mucosa esofágica com epitélio colunar após indução de refluxo gastroesofágico ²⁷.

Hamilton e Yardley ²⁸ realizaram revisão de 17 pacientes submetidos à esofagogastrectomia parcial por diversas causas, com anastomose esofagogástrica intratorácica. Em todos os casos, a anastomose foi feita entre epitélio escamoso de esôfago e epitélio colunar de fundo gástrico, o que foi comprovado pelas descrições cirúrgicas e pela

revisão das margens das peças cirúrgicas. No pós-operatório, o esôfago foi avaliado por biópsias, peças cirúrgicas ou em autópsias, para detectar a presença de epitélio colunar. Os autores encontraram em três casos a presença de epitélio de Barrett em mucosa esofágica, acima da cicatriz da anastomose. Os três pacientes desenvolveram no pós-operatório sintomas de refluxo gastroesofágico. Além disso, todos apresentavam produção ácida preservada, pois a mucosa gástrica apresentava células parietais e principais. Esses dados permitiram concluir que a metaplasia colunar do esôfago é uma alteração adquirida, especialmente com a presença de refluxo gastroesofágico persistente e intenso ²⁸.

Mariano da Rocha et al. (1992), em seguimento tardio de pacientes submetidos à esofagectomia e gastroplastia por megaesôfago avançado, observaram a substituição do epitélio escamoso do coto esofágico cervical por epitélio colunar ²⁹, comprovando o papel do refluxo gastroesofágico em induzir o desenvolvimento de metaplasia colunar em esôfago sabidamente revestido por epitélio escamoso previamente. O seguimento em prazo mais longo deste grupo de pacientes evidenciou retorno da secreção ácida aos níveis pré-operatórios, com concomitante aumento da incidência de esôfago de Barrett cervical, inclusive com a ocorrência de dois casos de adenocarcinoma no coto esofágico cervical, novamente confirmando o papel do refluxo na patogênese da metaplasia esofágica ³⁰.

Gutschow et al., em 2001, estudaram pacientes submetidos à

esofagectomia subtotal com anastomose esofagogástrica cervical para tratamento de neoplasia ou doenças benignas, num total de 91 casos, 65 dos quais com uso de estômago inteiro para substituição do esôfago e os restantes 26 com tubo de grande curvatura. Os pacientes foram submetidos à pHmetria gástrica para demonstrar que existe produção de ácido pelo estômago, seja total ou tubo de grande curvatura. Os autores observaram a presença de sintomas de refluxo gastroesofágico cervical em mais de 60% dos casos após três anos de cirurgia. Além disso, seis casos de metaplasia colunar do esôfago cervical foram diagnosticados, sendo quatro de metaplasia gástrica e dois de metaplasia intestinal. Todos os pacientes com metaplasia apresentavam sintomas de refluxo. O trabalho mostra a relação entre a ocorrência de refluxo ácido gastroesofágico e o desenvolvimento do esôfago de Barrett ³¹.

3.4 Diagnóstico

O diagnóstico do esôfago de Barrett é dependente de exames complementares, uma vez que as alterações clínicas são inespecíficas e idênticas às observadas na DRGE não complicada.

3.4.1 *Sinais e sintomas*

Os sintomas mais característicos e específicos da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) são a queimação retroesternal e regurgitação ácida. Pacientes que apresentem estes sintomas com

freqüência mínima de duas vezes por semana por ao menos quatro a oito semanas devem ser considerados como potencialmente acometidos por DRGE ².

Sinais e sintomas como disfagia, odinofagia, sensação de globus faríngeo, eructação, tosse, dor torácica, asma, laringite e mesmo erosão dentária são apresentações possíveis da DRGE, embora não permitam diagnóstico clínico preciso. Alguns pacientes portadores da doença podem ser assintomáticos ¹.

A intensidade e a freqüência dos sintomas não permitem estimar a presença ou a gravidade da esofagite ¹⁵. Além disso, sabe-se que pacientes com esôfago de Barrett apresentam redução da sensibilidade dolorosa do esôfago ³². Isso impede o diagnóstico de esôfago de Barrett baseado em parâmetros clínicos. O que é conhecido é o fato de a duração prolongada da DRGE aumentar o risco do desenvolvimento do esôfago de Barrett ¹⁵.

3.4.2 Exames complementares

A endoscopia digestiva alta (EDA) deve ser a primeira avaliação diagnóstica em pacientes com suspeita de DRGE, por tratar-se de exame com ampla disponibilidade e custo relativamente baixo. No entanto, a ausência de alteração endoscópica não descarta o diagnóstico de DRGE, uma vez que 25 a 50% dos pacientes com sintomas típicos apresentam exame normal ².

Pacientes com história prolongada de DRGE, especialmente acima de 50 anos de idade, devem ser submetidos à endoscopia, pelo risco aumentado de apresentarem esôfago de Barrett ¹⁷.

A EDA permite a realização de biópsias para avaliar o grau de inflamação esofágica. Na prática clínica, não se realizam biópsias em pacientes com esofagite de refluxo clássica, a não ser em casos com suspeita de neoplasia, infecções ou esofagite eosinofílica. No entanto, a realização de biópsias endoscópicas é fundamental para determinar a presença de epitélio de Barrett e devem ser realizadas preferencialmente após cura da esofagite ^{1;15;33}. A suspeita endoscópica do esôfago de Barrett se faz quando existe mucosa colunar, de coloração salmão, estendendo-se proximalmente à transição esofagogástrica, seja circunferencialmente ou em lingüetas ^{12;15} (Figura 1). Para firmar o diagnóstico de esôfago de Barrett, é necessário realização de biópsias sistemáticas da mucosa esofágica com aparência anormal, para permitir a documentação da metaplasia intestinal e eventualmente detectar displasia do epitélio ¹⁷.

O estudo contrastado do esôfago é mais barato e menos invasivo que a EDA. O exame é útil para demonstrar estenoses, hérnia hiatal e anormalidades de peristaltismo (Figura 2). Permite também detectar a ocorrência de refluxo durante sua realização. No entanto, a habilidade para detectar esofagite é variável pela dificuldade de avaliação de alterações da mucosa ^{1;15}.

Figura 1: Esôfago de Barrett – aspecto endoscópico da mucosa

Figura 2: Estudo contrastado do esôfago com hérnia hiatal

A manometria esofágica permite avaliar a pressão, a extensão e o relaxamento do esfíncter inferior do esôfago (EIE) e a atividade peristáltica do órgão. Não é indicada para a avaliação inicial dos pacientes com DRGE não complicada, pois a maioria apresenta pressão de EIE normal. A principal indicação do exame é avaliar o peristaltismo esofágico em pacientes candidatos a tratamento cirúrgico, para permitir diagnóstico de alterações motoras relevantes que poderiam modificar a orientação do tratamento ^{1;11}. Também pode ser útil como fator preditivo de evolução, nos casos de detecção de hipotonia acentuada do EIE, indicando maior

dificuldade no tratamento clínico. Além disso, a manometria deve necessariamente ser realizada antes da pHmetria, para correto posicionamento do respectivo cateter ¹⁵.

O exame padrão para estabelecer o diagnóstico de DRGE é a pHmetria esofágica prolongada, com cateter posicionado 5cm acima da borda superior do EIE. A sensibilidade do exame em pacientes com esofagite atinge 90%, com 85% a 100% de especificidade ¹. A pHmetria permite não apenas quantificar e qualificar o refluxo, mas também correlacionar os sintomas com episódios de refluxo ¹⁵.

As principais indicações clínicas para realização de pHmetria esofágica incluem pacientes com endoscopia normal e sintomas típicos de DRGE, pacientes sem resposta ao tratamento clínico, pacientes com sintomas extra-esofágicos sugestivos de DRGE e queimação retroesternal persistente após tratamento cirúrgico para DRGE ^{1;11;15}.

No caso do esôfago de Barrett, não é necessária a realização rotineira de pHmetria para definição de diagnóstico de DRGE, pois já representa complicação desta doença. O exame tem valor apenas em casos sob tratamento clínico ou em pós-operatório de cirurgia anti-refluxo que evoluem com suspeita de falha terapêutica, manifestada por sintomas de refluxo gastroesofágico, esofagite ou progressão da extensão do epitélio metaplásico à endoscopia, para confirmar ou afastar a eventual recidiva da doença do refluxo.

3.5 Papel do ácido na mucosa do esôfago de Barrett

O refluxo ácido tem papel importante na gênese de sintomas do paciente com DRGE e Barrett. A ocorrência de refluxo não ácido ou pouco ácido é comum tanto nos portadores de DRGE como em pessoas normais. No entanto, pacientes com DRGE têm maior incidência de eventos de refluxo ácido e menor incidência de eventos de refluxo não ácido ou pouco ácido no período pós-prandial quando comparados com pessoas normais ³⁴.

Pacientes com esôfago de Barrett comparados a pacientes com DRGE não complicada, realizando pHmetria esofágica prolongada, apresentaram tempo de exposição a pH inferior a 4,0 significativamente maior. Além disso, o tempo de pH inferior a 2,0 também foi significativamente maior neste grupo, demonstrando o importante papel do ácido como desencadeante da metaplasia ³⁵.

Populações de células normais mantêm equilíbrio entre proliferação celular e perda celular. A perda celular ocorre por vários mecanismos, incluindo descamação epitelial, necrose e apoptose. O equilíbrio entre proliferação celular e apoptose deve ser regulado para manter homeostase tecidual. Desequilíbrio nesta relação pode predispor à perda tecidual ou a crescimento indesejado. Chen et al. (2002), em estudo com pacientes em pós-operatório de funduplicatura à Nissen para tratamento de refluxo gastroesofágico por esôfago de Barrett, demonstraram que a metaplasia intestinal tem índice de apoptose menor do que a

metaplasia gástrica, o que pode explicar a maior correlação entre a metaplasia intestinal e o adenocarcinoma de esôfago. Os autores também observaram que em quatro pacientes com pHmetria alterada no pós-operatório, o índice de apoptose foi menor do que em 15 pacientes com pHmetria negativa, sugerindo que o ácido inibe a apoptose ³⁶.

Fitzgerald et al. (1998) realizaram estudo com cultura de células obtidas de biópsias esofágicas de áreas de esôfago de Barrett. As células foram expostas a meio ácido e observou-se aumento da atividade da bomba Na⁺/H⁺, reguladora do pH intracelular, que participa do estímulo de proliferação celular, o que explicaria o aumento da proliferação epitelial observada em mucosa de esôfago de Barrett, especialmente quando em exposição contínua ao refluxo

gastroesofágico ³⁷.

Como se observa, o controle completo do refluxo ácido gastroesofágico é necessário para se evitarem complicações relacionadas com a agressão contínua e progressiva da mucosa metaplásica.

3.6 Relação entre esôfago de Barrett e adenocarcinoma

Pacientes com esôfago de Barrett têm risco aumentado de desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico. A maior parte dos casos de adenocarcinoma do esôfago é acompanhada por metaplasia colunar e

muitos adenocarcinomas da junção esofagogástrica são associados à metaplasia do esôfago distal ^{5;17;38}.

O risco preciso de desenvolvimento de adenocarcinoma em pacientes com esôfago de Barrett é incerto. No entanto, em pacientes sem displasia o risco é de 0,2% a 2,1% ao ano, o que representa uma incidência 30 a 125 vezes maior do que a população geral ¹². Estima-se que a incidência de câncer no esôfago de Barrett esteja próxima de um caso para 150 pacientes-ano ³⁹.

Existe evidência da progressão do epitélio metaplásico para displasia, que é alteração epitelial que ocorre no tecido metaplásico e consiste no melhor indicador para risco de câncer ¹⁷. A displasia é classificada de acordo com o sistema utilizado para colite ulcerativa, que divide a alteração em quatro estágios: negativa; indefinida; positiva de baixo grau; positiva de alto grau e carcinoma ^{17;40}.

A displasia de baixo grau pode evoluir para câncer, mas em número pequeno de casos, cerca de 7%. Além disso, a displasia de baixo grau é lesão transitória, com relatos de regressão em até 74% dos casos ¹⁷.

Dessa forma, recomenda-se seguimento endoscópico para novas biópsias da região da displasia a cada ano, até que não haja mais a presença da displasia. A seguir, a recomendação é de realizar endoscopia com biópsias em intervalos de no máximo três anos ¹⁷. Outros autores recomendam a realização de endoscopia anual para todos os pacientes com

metaplasia intestinal de qualquer extensão, com aumento da frequência para três a seis meses em casos com displasia ¹².

Já a displasia de alto grau pode evoluir para câncer em até 22% dos casos, com incidência anual de 6,58 casos/100 pacientes-ano, e requer assim abordagem mais agressiva, com realização de controle endoscópico e biopsias a cada três meses e, caso não haja regressão do grau de displasia, cogita-se inclusive proceder à esofagectomia. Estudos na literatura mostraram que 41% dos pacientes com displasia de alto grau submetidos à esofagectomia apresentavam câncer na peça cirúrgica ^{17;41}.

No âmbito geral, o risco de mortalidade por câncer de esôfago nos portadores de esôfago de Barrett é de 2,5% a 3% ^{17;39;42}.

3.7 Tratamento

Os objetivos principais do tratamento da DRGE são o alívio dos sintomas, a cura das lesões mucosas e a prevenção da recorrência e das complicações ¹⁵.

O tratamento clínico é indicado principalmente para pacientes com DRGE não complicada.

O tratamento cirúrgico consiste em hiatoplastia com funduplicatura. Em pacientes com DRGE não complicada, a cirurgia tem indicação em casos sem resposta satisfatória ao tratamento clínico, incluindo

pacientes com manifestações atípicas, desde que tenham refluxo claramente documentado ¹⁵.

Jenkinson et al., em 2004, estudaram um grupo de pacientes com DRGE, realizando pHmetria antes do tratamento, durante o tratamento clínico e após tratamento cirúrgico com fundoplicatura à Nissen em todos os casos. Ao comparar o estado antes do tratamento com o período de tratamento clínico, os autores observaram melhora significativa dos sintomas e da fração de tempo de exposição ácida de 9,5% para 4,3% à pHmetria. Após a cirurgia, a fração de tempo de exposição ácida foi de 0,5%, significativamente menor do que durante o tratamento clínico ⁴³.

A cirurgia, especialmente a fundoplicatura à Nissen, permite controle efetivo dos sintomas, com elevação das pressões do esfíncter inferior do esôfago e restauração da pressão de repouso para níveis de normalidade ^{7-9;44}. Além disso, a cirurgia permite a normalização da pHmetria no pós-operatório na maior parte dos casos ^{8;9}.

Ressalte-se o fato de a cirurgia permitir controle não apenas de refluxo de ácido, que é o principal mecanismo de ação do tratamento clínico, mas todas as formas de refluxo, mesmo não ácido, o que permite maior eficácia em reduzir a agressão epitelial e a conseqüente inflamação ⁶.

Ao compararem-se os resultados de fundoplicatura parcial e total aplicadas a formas não complicadas de DRGE, observou-se melhora clínica e normalização da exposição ácida à pHmetria nos dois grupos. No

entanto, na análise da pressão do EIE demonstrou-se que a fundoplicatura total apresentou níveis significativamente mais altos do que a fundoplicatura parcial no pós-operatório ^{45;46}.

Poucos autores mostraram o surgimento de esôfago de Barrett após fundoplicatura quando ausente no pré-operatório. Luostarinen et al. (1993) realizaram endoscopia em 21 pacientes 20 anos após fundoplicatura à Nissen para DRGE. Quinze pacientes apresentaram fundoplicatura intacta. Desses, dois mostraram esôfago de Barrett à endoscopia, confirmados histologicamente. Em contraste, cinco dos seis pacientes com fundoplicatura desgarrada desenvolveram Barrett, mostrando a eficácia da cirurgia em reduzir o risco de desenvolvimento da metaplasia ⁴⁷.

O tratamento clínico, por outro lado, não consegue impedir o desenvolvimento de metaplasia colunar da mucosa esofágica em pacientes com DRGE ⁴⁸.

Com relação ao esôfago de Barrett, alguns objetivos adicionais do tratamento devem ser incluídos: promoção ou indução da cura ou regressão do epitélio metaplásico, indução de quiescência do epitélio intestinal metaplásico e interrupção da progressão para displasia e câncer ¹⁶.

Não há consenso quanto ao tratamento ideal do refluxo em pacientes com esôfago de Barrett. O Consenso Brasileiro de DRGE orienta o tratamento clínico, devendo o tratamento cirúrgico reservar-se aos casos de falha terapêutica ¹⁵. Alguns estudos randomizados demonstram

superioridade do tratamento cirúrgico em relação ao tratamento clínico, confirmando o tratamento cirúrgico como seguro e duradouro ¹⁶.

3.7.1 *Controle dos sintomas*

O controle dos sintomas de refluxo durante o tratamento dos pacientes com Barrett não garante a cessação da exposição ácida, não podendo ser considerado um parâmetro seguro para avaliar sucesso do tratamento dos pacientes operados ou tratados clinicamente ^{14;32}. Testes objetivos devem ser realizados periodicamente para avaliar o controle da supressão ácida no pós-operatório e a pHmetria prolongada é o exame mais adequado para este fim ¹⁴.

Jenkinson et al. (2004) observaram a presença de refluxo patológico à pHmetria esofágica em pacientes assintomáticos em tratamento clínico e mesmo após tratamento cirúrgico ⁴³.

Estudo realizado por Ouatu-Lascar et al. (1998), em pacientes com esôfago de Barrett tratados clinicamente, observou que, apesar do bom controle sintomático, 40% dos casos apresentaram refluxo gastroesofágico patológico ao realizar pHmetria ⁴⁹.

DeMeester et al. (1998), em estudo com 45 pacientes com esôfago de Barrett submetidos à cirurgia anti-refluxo e com seguimento pós-operatório evidenciando bom controle clínico do refluxo gastroesofágico, demonstraram a ocorrência de quatro casos de displasia *de novo* entre 36 pacientes sem displasia no pré-operatório. Nenhum desses casos foi

submetido à pHmetria esofágica no pós-operatório para confirmar controle completo do refluxo gastroesofágico ⁵⁰. Achado semelhante foi demonstrado por Hofstetter et al. (2001), que demonstraram a ocorrência de displasia de baixo grau em quatro de 63 pacientes (6%) com esôfago de Barrett submetidos a cirurgia anti-refluxo. Neste estudo também não foi realizada pHmetria no pós-operatório para confirmar a presença de refluxo ácido gastroesofágico, mas todos os pacientes apresentavam controle clínico satisfatório dos sintomas de refluxo ⁵¹.

Booth et al. (2001) estudaram pacientes com esôfago de Barrett e sintomas de DRGE submetidos a cirurgia anti-refluxo. No período pré-operatório, os pacientes foram submetidos a pHmetria esofágica e todos apresentaram exposição ácida prolongada (13,9%) e escore de DeMeester elevado (51,3), confirmando refluxo ácido patológico. No pós-operatório, os pacientes foram avaliados utilizando-se questionários de sintomas e pHmetria após seis meses da cirurgia, além de endoscopia após 12 meses. Os resultados mostraram bom controle dos sintomas em todos com exceção de um paciente. Dezoito pacientes submeteram-se a pHmetria no pós-operatório. Apesar de assintomáticos e sem evidência endoscópica de esofagite, três pacientes apresentaram tempo de exposição ácida alterado ao exame ¹⁴.

3.7.2 Promoção ou indução da cura ou regressão do epitélio metaplásico

Existe evidência de regressão da extensão do epitélio de

Barrett no pós-operatório em vários estudos, com alguns raros casos de regressão completa. Além disso, a progressão da extensão da metaplasia raramente ocorre após a cirurgia ^{16;50;51}.

Gurski et al. (2003) demonstraram que a regressão da extensão do epitélio de Barrett ocorre com frequência significativamente maior em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico do que clínico ⁵².

Revisão sistemática da literatura evidenciou que pacientes tratados cirurgicamente apresentam maior chance de regressão da metaplasia do que pacientes mantidos em tratamento clínico ⁵³.

3.7.3 Interrupção da progressão para displasia e câncer

A cirurgia permite reverter a displasia de baixo grau para metaplasia sem displasia por interromper a irritação contínua da mucosa e induzir quiescência das células ^{16;51;52}. Estudos comparando tratamento clínico com o cirúrgico mostraram redução significativa do risco de desenvolvimento de displasia e câncer após a cirurgia ^{16;53}.

Chen et al. (2002) observaram aumento progressivo da apoptose do epitélio de Barrett após cirurgia anti-refluxo, com redução associada da proliferação celular, portanto com redução da relação entre proliferação e apoptose. Além disso, em pacientes com pHmetria positiva no pós-operatório, observaram índice de apoptose reduzido. Os autores concluíram que a cirurgia, quando bem sucedida, pode promover proteção da mucosa metaplásica contra a progressão para displasia e câncer ³⁶.

Já o tratamento clínico é menos eficaz em impedir a progressão da metaplasia para displasia e câncer. Isso foi observado por alguns autores em pacientes com esôfago de Barrett mantidos em tratamento clínico prolongado ^{48;54}.

Um estudo prospectivo não randomizado foi realizado por Parrilla et al, em 2003. Incluiu 101 pacientes com esôfago de Barrett. Um grupo de 43 pacientes permaneceu em tratamento clínico, que incluía medidas higieno-dietéticas e uso de medicação para bloqueio ácido gástrico, inicialmente ranitidina (até 1992) e a seguir omeprazol. Outro grupo, composto por 58 casos, foi submetido a tratamento cirúrgico, que consistia de hiatoplastia e funduplicatura à Nissen. Todos os pacientes permaneceram em seguimento clínico e endoscópico anual. Além disso, todos os pacientes do grupo cirúrgico foram submetidos a pHmetria após um ano da cirurgia e a cada cinco anos ou em caso de retorno dos sintomas de refluxo. Dos pacientes em tratamento clínico, 12 realizaram pHmetria esofágica. O tempo médio de seguimento dos pacientes em tratamento clínico foi de cinco anos e dos pacientes operados foi de seis anos. Clinicamente, os dois grupos apresentaram resultados satisfatórios, sem diferença significativa, com 91% de resultados bons ou ótimos. A avaliação endoscópica demonstrou menor incidência de esofagite após tratamento cirúrgico, bem como diminuição da incidência de estenose esofágica. A pHmetria esofágica dos pacientes operados mostrou redução significativa da fração de tempo com pH inferior a 4,0, mas nove pacientes (15%) apresentaram refluxo em níveis patológicos, cinco dos quais com falha do tratamento por aspectos clínicos. Quanto aos

12 pacientes em tratamento clínico submetidos à pHmetria, também houve redução significativa da fração de tempo com $\text{pH} < 4,0$. Porém, três casos (25%) apresentaram refluxo patológico. Ao analisar a progressão para displasia e câncer, não houve diferença significativa entre os pacientes em tratamento clínico e os operados. No primeiro grupo, oito pacientes desenvolveram displasia durante o seguimento ⁴⁷, dois dos quais de alto grau. No grupo cirúrgico, três pacientes (6%) desenvolveram displasia, dois dos quais de alto grau. Esses dois pacientes apresentavam recorrência de refluxo tanto por avaliação clínica como por pHmetria. Os quatro pacientes com displasia de alto grau foram submetidos a ressecção esofágica e em todos os casos o estudo anátomo-patológico da peça cirúrgica evidenciou a existência de adenocarcinoma. Excluindo do grupo cirúrgico os nove pacientes com pHmetria alterada no pós-operatório, apenas um caso de displasia *de novo* ocorreu, o que corresponde a 2%, com diferença estatística significativa em relação ao grupo em tratamento clínico. Não houve ocorrência de câncer no grupo de cirurgia bem sucedida. Os autores concluem que não há diferença de resultados entre tratamento clínico e cirúrgico quanto ao risco de adenocarcinoma. Porém, ao analisarem apenas os casos cirúrgicos bem sucedidos, há redução significativa do risco, sugerindo que a cirurgia pode ser o tratamento de escolha ¹³.

3.8 Refluxo ácido ultra-distal

As lesões de mucosa relacionadas com refluxo

gastroesofágico, especificamente esofagite e esôfago de Barrett, são mais comumente localizadas em esôfago mais próximo da transição esofagogástrica (TEG). Além disso, o esôfago de Barrett curto é duas a três vezes mais freqüente que o esôfago de Barrett longo. Dessa forma, parece lógico que a exposição ácida seja mais comum no esôfago em segmentos mais distais e reduza-se em níveis mais proximais do órgão, não sendo assim detectada pela técnica convencional de pHmetria, com cateter posicionado 5cm acima da borda superior do esfíncter inferior do esôfago.

Com esse propósito, optou-se por definir refluxo ultra-distal como a ocorrência de refluxo ácido distalmente ao nível de mensuração da pHmetria convencional, especificamente 1cm acima da borda superior do EIE.

Parrilla et al. (2003), acompanharam pacientes com esôfago de Barrett submetidos à cirurgia para tratamento de refluxo. Os pacientes realizaram pHmetria esofágica no pós-operatório, para determinar o sucesso da cirurgia, e em 49 pacientes o exame não mostrou refluxo patológico. Porém, um caso desse grupo desenvolveu displasia durante o seguimento, apesar de nenhuma evidência clínica ou funcional de recidiva do refluxo ¹³.

Em outro estudo observou-se a ocorrência de adenocarcinoma em paciente submetido à fundoplicatura, com pHmetria normal no pós-operatório, 12 meses após a cirurgia ¹⁴. Esses achados suscitam a possibilidade de existência de refluxo ácido mais distal ao ponto que o cateter convencional de pHmetria possa detectar.

Fletcher et al. (2004) realizaram estudo com cateter de pHmetria com dois canais em pacientes com sintomas dispépticos, porém sem quadro clínico sugestivo de DRGE ou achado endoscópico de esofagite ou hérnia hiatal. O canal proximal foi posicionado 5,5cm acima da transição esofagogástrica detectada à endoscopia digestiva alta. O canal distal foi posicionado 5mm acima da transição esofagogástrica, permanecendo assim abaixo da borda inferior do esfíncter inferior do esôfago manometricamente localizada. Para evitar migração do cateter, foi realizada fixação à mucosa esofágica utilizando cliques metálicos endoscópicos. O estudo mostrou elevação significativa da porcentagem de tempo com pH inferior a 4,0 no canal distal em relação ao proximal, além de maior número de episódios de refluxo ácido no canal distal. Observou-se também importante aumento no escore de DeMeester no canal distal. Os autores concluíram que a exposição ácida na região esofágica logo acima da transição esofagogástrica é maior do que a 5,5cm acima⁵⁵.

Pandolfino et al. (2006) estudaram o padrão de refluxo ácido 1cm e 6cm acima da transição esofagogástrica (TEG), utilizando o sistema Bravo de pHmetria sem cateter, com sensores fixados à mucosa esofágica. Dois grupos de pacientes foram incluídos, um de portadores de DRGE não complicada e outro de voluntários saudáveis. O estudo evidenciou que a exposição ácida foi mais intensa 1cm acima da TEG nos dois grupos. Nos voluntários saudáveis, o aumento da exposição a 1cm foi de 28% e nos pacientes com DRGE chegou a 50%⁵⁶.

Wenner et al., em 2006, realizaram estudo com voluntários assintomáticos, sem evidência de DRGE. Utilizando o sistema Bravo, avaliaram o padrão de refluxo ácido 6cm acima da TEG e logo acima da TEG. Observaram que a porcentagem do tempo com pH inferior a 4,0 e o número total de episódios de refluxo foram significativamente maiores logo acima da TEG do que a 6cm. O pH mínimo dos episódios de refluxo junto à TEG foi mais baixo. A duração média dos episódios de refluxo foi menor no nível mais distal. Além disso, em 70% de todos os episódios de refluxo, ocorreu refluxo apenas no nível distal, sem queda de pH correspondente no nível mais proximal. O estudo permitiu concluir que existe diferença no padrão de exposição ácida imediatamente acima da TEG quando comparada a 6cm acima da TEG. No entanto, este estudo foi realizado em pessoas sem evidência clínica de DRGE, sugerindo que talvez a ocorrência de refluxo no segmento mais distal pode ser um fenômeno normal, não necessariamente associado a sintomas. Mas a exposição significativa a conteúdo gástrico em pacientes assintomáticos pode explicar porque a maior parte das complicações relacionadas ao refluxo ocorre na região mais distal do esôfago e porque a metaplasia e mesmo o adenocarcinoma podem apresentar-se sem sintomas prévios de refluxo ⁵⁷.

Em estudo de 2008, Wenner et al. novamente utilizaram o sistema Bravo para avaliar o padrão de refluxo logo acima da TEG e 6cm acima da TEG. Foram incluídos pacientes com DRGE clinicamente e endoscopicamente comprovada e pessoas sem DRGE. Nos dois grupos houve predomínio de exposição ácida no nível distal, especialmente nos

pacientes com DRGE com esofagite. Estes dados permitiram concluir que o posicionamento convencional do eletrodo de pHmetria 5cm acima da borda superior do EIE subestima a exposição ácida da porção mais distal do esôfago em pacientes com DRGE ⁵⁸.

Como há grande variação nas técnicas utilizadas, destaca-se a importância e a necessidade de se desenvolver metodologia adequada para padronizar o estudo do refluxo ácido ultra-distal no esôfago.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

No período de Janeiro de 1998 a Janeiro de 2005, 60 pacientes com esôfago de Barrett foram submetidos à hiatoplastia e fundoplicatura à Nissen para tratamento do refluxo gastroesofágico no Serviço de Cirurgia de Esôfago da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da USP.

Deste grupo, para análise do refluxo ácido ultra-distal no esôfago, utilizaram-se os seguintes critérios de seleção:

- tempo de seguimento pós-operatório de ao menos um ano;
- extensão de epitélio colunar com metaplasia intestinal igual ou superior a 1cm no período pré-operatório;
- completo controle dos sintomas de refluxo gastroesofágico;
- ausência de uso de inibidor de bomba protônica por qualquer razão;
- endoscopia digestiva alta com ausência de esofagite e de hérnia hiatal de deslizamento ou paraesofágica, fundoplicatura tópica e com morfologia adequada (Figura 3);
- exame contrastado de esôfago mostrando presença de fundoplicatura intra-abdominal e íntegra e ausência de refluxo gastroesofágico detectado (Figura 4).

Figura 3: Endoscopia digestiva alta: fundoplicatura com envolvimento circunferencial do esôfago distal

Figura 4: Exame contrastado do esôfago e estômago: fundoplicatura intra-abdominal

Foram selecionados 11 pacientes para o estudo. 13 pacientes foram excluídos, pois apresentavam metaplasia intestinal em extensão inferior a 1cm. Oito pacientes foram excluídos por estarem em uso de IBP por sintomas de DRGE ou outros sintomas dispépticos. Outros 14 pacientes

foram excluídos por apresentarem esofagite ou migração da funduplicatura ao exame endoscópico. Quatorze pacientes perderam o seguimento ambulatorial

Os onze pacientes constituem, então, um grupo seletivo de pacientes com controle efetivo do refluxo gastroesofágico tanto por parâmetros clínicos, como endoscópicos e radiológicos.

A idade dos pacientes variou de 20 a 74 anos, com média de 55. Seis pacientes eram do sexo feminino. O tempo de pós-operatório variou de 17 a 91 meses, com média de 44 meses.

A etapa seguinte do estudo foi a realização de manometria esofágica, com intuito de avaliar a localização do esfíncter inferior do esôfago e de suas bordas proximal e distal, sua extensão e pressão em repouso, para permitir correta escolha e posicionamento do cateter de pHmetria.

Por fim, o estudo envolvia a realização de pHmetria com cateter de 4 canais, com 2,1mm de diâmetro. Logo após a retirada da sonda de manometria, realizava-se a passagem daquele cateter por via nasal, utilizando-se a borda superior do EIE como parâmetro de posicionamento dos canais. A idealização deste cateter visa a avaliar a ocorrência de refluxo ácido em diferentes níveis do esôfago distal. Foram confeccionados dois tipos de cateter, com distâncias entre os canais variáveis, para uso de acordo com a extensão de EIE, se menor ou maior que 3cm (Figura 5).

Figura 5: Cateteres de pHmetria

O canal mais proximal (canal A e canal A') posiciona-se 5cm acima da borda superior do EIE, conforme padronização para pHmetria esofágica prolongada.

O segundo canal (B e B') localiza-se 4cm abaixo do canal A, ou seja, posiciona-se 1cm acima da borda superior do EIE. Este canal permite avaliar refluxo ácido em nível mais distal do esôfago.

O canal C (e C') posiciona-se dentro da extensão do EIE. No cateter tipo I, idealizado para pacientes com EIE maior ou igual a 3cm, o terceiro canal (C) localiza-se 3cm abaixo do canal B. Assim, este canal permanece 2cm abaixo da borda superior do EIE e portanto na extensão deste EIE. No cateter tipo II, idealizado para pacientes com EIE menor que 3cm, o canal C' localiza-se 2cm abaixo do canal B', permanecendo assim 1cm abaixo da borda superior do EIE e assim na extensão deste EIE. Estes

canais mantêm-se ora em esôfago distal e ora em estômago proximal, conforme ocorra encurtamento esofágico relacionado à contração esofágica habitual. Pode-se avaliar a efetividade da contenção do refluxo da região intra-esfincteriana para a região 1cm acima da borda superior do EIE, ao compararem-se os resultados obtidos nos canais C e C' com os resultados obtidos em B e B'.

Por fim, os últimos canais (D e D') permanecem no interior do estômago, logo abaixo da borda inferior do EIE. No cateter tipo I, o canal D localiza-se 3cm abaixo do canal C. No cateter tipo II, o canal D' localiza-se 2cm abaixo do canal C'. Estes canais têm como função avaliar a permanência do cateter em sua posição original durante o tempo do exame, pois a elevação mantida do pH sugeriria migração proximal do cateter, invalidando o resultado.

Em todos os pacientes foi utilizado o cateter tipo I, pois todos apresentavam extensão de EIE igual ou superior a 3cm.

Os parâmetros analisados no canal A foram o número de episódios de refluxo ácido, número de episódios de refluxo prolongado (acima de 5 minutos), fração de tempo com pH inferior a 4,0 (considerando-se como normal até 4,2% da fração total do tempo ⁵⁹) e escore de DeMeester.

No canal B, avaliaram-se o número de episódios de refluxo, o número de episódios prolongados e a fração de tempo com pH inferior a 4,0,

considerando-se normal até 1,5% da fração total do tempo. O escore de DeMeester não foi utilizado por tratar-se de parâmetro bem estabelecido para avaliação de refluxo em pHmetria convencional, com cateter 5cm acima da borda superior do EIE, sem padronização para interpretação de resultados em outros níveis do esôfago.

Nos canais C e D, apenas a fração de tempo com pH inferior a 4,0 foi utilizada para análise dos resultados.

Utilizando-se método de Wilcoxon, compararam-se os resultados obtidos entre os canais A e B e entre os canais B e C.

5. RESULTADOS

A análise dos resultados do canal A mostrou número de episódios de refluxo variando de 0 a 57 ocorrências, com mediana de 2. O número de episódios prolongados variou de 0 a 3, com mediana de 0. Com relação à fração de tempo com pH inferior a 4,0, a variação foi de 0% a 9,8%, com mediana de 0,1%. O escore de DeMeester variou de 0,3 a 52,5, com mediana de 1,1 (Tabela 1).

Tabela 1- Resultados obtidos no canal A

Paciente	Nº de episódios	Nº de prolongados	Fração de Tempo pH <4,0	Escore de DeMeester
1	0	0	0,0%	0,6
2	2	0	0,10%	0,8
3	1	0	0,1%	0,7
4	8	1	1,0%	4,6
5	5	0	0,4%	2,8
6	13	0	0,1%	2,2
7	0	0	0,0%	1,1
8	1	0	0%	0,5
9	0	0	0,0%	0,3
10	2	0	0,1%	1,3
11	57	3	9,8%	52,5

Dos onze pacientes estudados, um apresentou refluxo patológico detectado no canal A, posicionado 5cm acima da borda superior do EIE (paciente 11). Este paciente apresentou neste nível escore de DeMeester de 52,5, com 9,8% do tempo com pH inferior a 4,0, além de 57 episódios de refluxo ácido, sendo três de longa duração. Os demais pacientes não mostraram alteração patológica neste canal.

Os resultados do canal B mostraram número de episódios de refluxo variando de 2 a 274, com mediana de 78. O número de episódios

prolongados variou de 0 a 20, com mediana de 0. A fração de tempo com pH inferior a 4,0 variou de 0,1% a 41,9%, com mediana de 1,3% (Tabela 2).

Tabela 2- Resultados obtidos no canal B

Paciente	Nº de episódios	Nº de prolongados	Fração de Tempo pH <4,0
1	32	1	0,9%
2	27	0	0,40%
3	2	0	0,1%
4	58	0	1,2%
5	100	3	5,2%
6	125	2	6,7%
7	7	0	0,1%
8	78	0	1,70%
9	94	0	1,3%
10	207	8	23,1%
11	274	20	41,9%

Cinco pacientes apresentaram tempo de exposição a pH < 4,0 superior a 1,5%.

Um dos pacientes (paciente 11) apresentava refluxo patológico no canal A. No canal B, este paciente apresentou 274 episódios de refluxo, 20 dos quais prolongados e pH inferior a 4,0 em 41,9% do tempo.

Os demais pacientes não apresentavam alteração de pHmetria convencional. O paciente 5 apresentou no canal A cinco episódios de refluxo ácido, nenhum deles prolongado, com 0,4% de tempo de exposição ácida e escore de DeMeester de 2,8. Já no canal B, ocorreram 100 episódios de refluxo, três prolongados, com 5,2% de fração de tempo com pH inferior a 4,0.

O paciente 6 apresentou no canal A treze episódios de refluxo ácido, nenhum deles prolongado, com 0,1% de tempo de exposição ácida e escore de DeMeester de 2,2. Já no canal B, ocorreram 125 episódios de refluxo, dois prolongados, com 6,7% de fração de tempo com pH inferior a 4,0.

O paciente 8 apresentou no canal A um episódio de refluxo ácido, nenhum episódio prolongado, com 0,0% de tempo de exposição ácida e escore de DeMeester de 0,5. Já no canal B, ocorreram 78 episódios de refluxo, nenhum prolongado, com 1,7% de fração de tempo com pH inferior a 4,0.

O paciente 10 não apresentou refluxo patológico no canal A, com dois episódios de refluxo ácido, nenhum deles prolongado, com apenas 0,1% do tempo com pH inferior a 4,0 e escore de DeMeester de 1,3. Porém, no canal B, ocorreram 207 episódios de refluxo ácido, oito deles prolongados, permanecendo 23,1% do tempo com pH inferior a 4,0.

Ao analisar-se o canal C de todos os pacientes, a fração de tempo com pH inferior a 4,0 variou de 19,7% a 95,2%, com mediana de 38,7% (Tabela 3).

Ao compararem-se os resultados obtidos nos canais A e B, observa-se aumento significativo do número de episódios de refluxo no canal B e da fração de tempo com pH < 4,0. Há aumento do número de episódios de refluxo prolongado, porém sem significância estatística (Tabela 4).

Tabela 3- Resultados obtidos no canal C

Paciente	% de Tempo com pH<4
1	26,4%
2	20,4%
3	28,1%
4	38,7%
5	39,4%
6	72,4%
7	19,7%
8	29,1%
9	62,0%
10	77,3%
11	95,2%

Tabela 4- Comparação de resultados entre canais A e B

Variável	Comparação	Média	Mediana	p
Nº de Episódios	A	8,091 (16,724)	2	0,0010
	B	91,273 (84,854)	78	
Nº de Prolongados	A	0,364	0	0,1526
	B	3,091 (6,107)	0	
% Tempo pH < 4	A	1,055 (2,916)	0,1	0,0070
	B	7,509 (13,221)	1,3	

Os resultados obtidos nos canais B e C permitem observar que em todos os casos houve redução significativa da exposição ácida no nível do canal B quando comparada ao canal C, demonstrando a capacidade da funduplicatura de conter o refluxo ultra-distal (Tabela 5).

O que se observa é que a redução da exposição ácida entre os canais C e B é mais acentuada do que o aumento da exposição entre os canais A e B, o que também reforça a afirmação de que a funduplicatura foi

eficaz em conter o refluxo, pois a exposição ácida no nível do esfíncter é bastante elevada e apesar disso o esôfago é pouco exposto a essa acidez (Figura 6).

Tabela 5- Comparação de resultados entre canais B e C

Variável	Comparação	Média	Mediana	p
% Tempo pH < 4	B	7,509 (13,221)	1,3	0,0008
	C	46,225 (26,070)	38,7	

Figura 6 – Comparação entre a exposição ácida dos canais A, B e C

O canal D permanece dentro do estômago e é utilizado como parâmetro de não migração proximal do cateter durante o exame. Considerou-se que o canal D deveria permanecer ao menos 50% do tempo com pH inferior a 4,0 como parâmetro de não migração proximal do cateter de sua posição original, o que ocorreu em todos os casos (Tabela 6).

Tabela 6- Resultados obtidos no canal D

Paciente	% de Tempo com pH<4
1	55,7%
2	84,70%
3	82,1%
4	63,6%
5	64,8%
6	84,8%
7	64,9%
8	95,20%
9	83,0%
10	88,1%
11	83,3%

Durante o seguimento destes pacientes, dois foram diagnosticados com adenocarcinoma de esôfago (pacientes 8 e 9). Estes são os dois únicos casos dentre todos os pacientes submetidos à funduplicatura por esôfago de Barrett no Serviço de Cirurgia do Esôfago da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo que desenvolveram adenocarcinoma esofágico no período pós-operatório.

6. DISCUSSÃO

O esôfago de Barrett é doença de interesse clínico marcante, em especial por sua associação com o desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico. O tratamento dos pacientes com essa afecção visa à interrupção do refluxo gastroesofágico, especialmente do componente ácido, para assim interromper a progressão da agressão tecidual e evitar a degeneração para displasia e câncer.

Há evidência que os pacientes com falha do tratamento clínico ou cirúrgico apresentem risco aumentado de desenvolvimento de adenocarcinoma do esôfago, por manterem agressão ao epitélio metaplásico⁶⁰. No entanto, há dificuldade em explicar a ocorrência de casos de câncer em pacientes com aparente sucesso do tratamento conforme avaliação clínica e por exames complementares, mesmo por pHmetria esofágica.

O interesse do trabalho foi avaliar se há método efetivo de estudo para determinar o controle do refluxo ácido gastroesofágico, com maior sensibilidade que os exames atualmente utilizados de forma rotineira. Por essa razão, a escolha do grupo de pacientes baseou-se em critérios rígidos de controle do refluxo, para evitar a inclusão de casos de controle questionável que poderiam interferir nos resultados.

Para tanto, optou-se por incluir pacientes com o tratamento considerado mais efetivo em termos de controle do refluxo, que são aqueles submetidos à hiatoplastia e funduplicatura à Nissen, e sem nenhum sinal clínico ou de exames complementares que pudessem sugerir falha de tratamento.

6.1 Crterios de seleo

Os pacientes com sintomas de refluxo gastroesofgico foram excludos por apresentarem clara falha do tratamento, considerando os objetivos do tratamento tanto da DRGE no complicada como do esfago de Barrett ^{15;17}.

A opo por excluir pacientes com segmentos de metaplasia intestinal no pr-operatrio inferior a 1cm, ou ultra-curto, se fez para evitar a incluso de casos de metaplasia intestinal da crdia, entidade diferente do esfago de Barrett, com menor disfuno esfncteriana. Existe dificuldade de diferenciar o esfago de Barrett ultra-curto da metaplasia intestinal da crdia. O primeiro surge em esfago distal, junto transio esofagogstica, muitas vezes no sendo visvel endoscopia, mas detectado em bipsias da regio. O esfago de Barrett ultra-curto associado com a DRGE. Por outro lado, a metaplasia intestinal da crdia ocorre em mucosa gstica junto transio esofagogstica e tem relao com infeco por *Helicobacter pylori*, sem comprovao de associao com a DRGE ^{19;21}.

 descrita a presena de metaplasia intestinal em esfago distal (esfago de Barrett) sem metaplasia intestinal na crdia. Alm disso, a incidncia de metaplasia intestinal da crdia em pacientes com esfago de Barrett semelhante incidncia em pacientes sem Barrett ^{61;62}. Esses dados sugerem que a metaplasia intestinal da crdia e o esfago de Barrett no so relacionados ou, pelo menos, que a metaplasia intestinal da crdia

não é precursora do esôfago de Barrett.

Sabe-se que o risco de desenvolvimento de adenocarcinoma da metaplasia intestinal da cárdia é muito baixo, ao contrário do que se observa no esôfago de Barrett ²⁰.

Em estudo de DeMeester et al. (1998), observou-se que a metaplasia intestinal da cárdia tem capacidade de regressão maior que o esôfago de Barrett. Em sua série de 15 pacientes com metaplasia intestinal da cárdia submetidos a cirurgia anti-refluxo, 11 pacientes (73%) apresentaram desaparecimento da metaplasia no pós-operatório. Por outro lado, o mesmo estudo mostrou que de 45 pacientes com esôfago de Barrett operados, apenas dois (4,4%) tiveram regressão completa da metaplasia do Barrett ⁵⁰. No entanto, baseado na etiologia da metaplasia intestinal da cárdia, não relacionada à DRGE, possivelmente tratavam-se de casos de esôfago de Barrett ultra-curto, que após tratamento do refluxo pela cirurgia, puderam regredir por completo.

Pacientes em uso de inibidores de bomba de prótons foram excluídos por demonstrar a necessidade de controle dos sintomas decorrentes de possível refluxo, apesar do tratamento cirúrgico já realizado. Esses pacientes poderiam interromper a medicação para realizar a pHmetria, porém a inclusão desses casos levaria a questionamento quanto ao real controle do refluxo no grupo avaliado.

Os pacientes com evidência de esofagite à endoscopia

constituem grupo com falha do tratamento, por apresentarem lesão mucosa diretamente relacionada ao refluxo gastroesofágico, sendo assim excluídos do trabalho.

Por fim, os pacientes com alteração morfológica (desgarramento parcial ou total) ou com migração para o tórax da funduplicatura foram excluídos, dada a influência dessas alterações na determinação de refluxo gastroesofágico.

Com isso, os pacientes selecionados constituem um grupo com controle eficaz do refluxo gastroesofágico, tanto por critérios clínicos como por exames complementares habitualmente utilizados no seguimento pós-operatório.

6.2 Método

A presença do cateter através do esfíncter inferior do esôfago não induz refluxo gastroesofágico. Kuo et al.⁶³ realizaram estudo com pacientes saudáveis, avaliando a ocorrência de refluxo ácido em esôfago distal com a presença de sonda nasogástrica de 12 French (3,8mm) através do esfíncter e com a presença de cateter de pHmetria de 2,1mm. Os pacientes eram mantidos em posição supina e recebiam dieta líquida para estimular a ocorrência de refluxo. Não houve a detecção de episódios de refluxo patológico durante a avaliação.

Decktor et al. (1996), por sua vez, avaliaram a ocorrência de refluxo induzido por cateter de pHmetria (2,1mm) posicionado através do esfíncter inferior do esôfago em voluntários saudáveis e pacientes com DRGE. Não houve diferença nos níveis de refluxo tanto nos pacientes saudáveis quanto nos portadores de DRGE, mesmo com variação de decúbito, demonstrando também que a presença do cateter não interfere na avaliação ⁶⁴.

Por outro lado, estudo de Singh e Richter (1992) demonstra a ocorrência de refluxo induzido por cateter transesfincteriano. No entanto, os pacientes já apresentavam DRGE e a sonda utilizada neste estudo era de 3,0mm, que é mais calibrosa que os cateteres para pHmetria habitualmente utilizados ⁶⁵.

Dessa forma, admite-se que o cateter utilizado no trabalho (2,1mm) não interferiu em possível favorecimento de refluxo ácido durante o período do exame.

Sabe-se que o esôfago sofre encurtamento durante o peristaltismo, o que poderia levar a migração distal do canal B para o interior do estômago e dificultar a correta interpretação da detecção de pH ácido durante o exame. Apesar disso, o cateter não foi fixado à mucosa do esôfago. A fixação do cateter é feita por via endoscópica, o que não possibilita o posicionamento preciso dos canais em relação à borda superior do esfíncter inferior do esôfago, como padronizado para a realização da pHmetria prolongada convencional. Além disso, a fixação endoscópica com

clipes dificulta a retirada do cateter, com necessidade de tração para desinserção dos cliques, com risco de laceração de mucosa esofágica e possível sangramento.

O encurtamento esofágico é componente habitual do peristaltismo. Shi et al. (2002), em estudo com pacientes saudáveis, utilizando cliques endoscópicos fixados em níveis diferentes do esôfago, associado a manometria e fluoroscopia, demonstraram que tanto o peristaltismo primário como o secundário e o relaxamento transitório do EIE levam a encurtamento esofágico e esse encurtamento é maior em esôfago distal quando comparado ao proximal. Durante o peristaltismo primário, o movimento máximo em direção superior do esôfago atingiu 2cm. O peristaltismo secundário mostrou encurtamento máximo de aproximadamente 1,7cm e o relaxamento transitório próximo de 2cm ⁶⁶. Outro trabalho utilizou manometria esofágica associada à ultra-sonografia endoscópica e também evidenciou encurtamento de esôfago distal entre 2cm e 2,2cm ⁶⁷. Pandolfino et al. (2006) observaram encurtamento mediano de 3cm no segmento distal do esôfago, em voluntários saudáveis submetidos à manometria e fluoroscopia simultâneos. O encurtamento em esôfago proximal foi menos pronunciado, com mediana de 1,2cm. No entanto, como ressaltado pelos autores, o estudo envolveu apenas situação de anatomia da transição esôfago-gástrica preservada. A confecção de funduplicatura restringe a movimentação esofágica, minimizando o encurtamento do órgão ⁶⁸. Dessa forma, estima-se que o canal B do cateter possa variar sua posição em aproximadamente 2cm distalmente, ou seja,

até 1cm abaixo da borda superior do EIE.

Csendes et al. (1993), em estudo envolvendo grande número de voluntários saudáveis, comparou a localização do EIE por manometria e a transição esôfago gástrica (TEG) localizada por endoscopia e observou que a TEG não corresponde à borda inferior do EIE e sim próximo ao ponto médio entre a borda superior e a borda inferior do EIE ⁶⁹. Assim sendo, em pacientes com esfíncter de 3cm de extensão, localiza-se aproximadamente 1,5cm abaixo da borda superior do EIE e em casos em que o EIE mede 4cm, aproximadamente 2cm abaixo da borda superior.

Baseado nessa informação, sabe-se que a migração distal do cateter de pHmetria, que ocorre normalmente durante a contração esofágica, faria com que o canal B do cateter posicionasse-se até no máximo 1cm abaixo da borda superior do EIE, ainda em esôfago distal, mais próximo da TEG, porém sem migrar para o interior do estômago, mesmo sem a fixação na mucosa esofágica. O canal C, por sua vez, varia sua posição, sempre próxima à TEG, ora em esôfago distal e ora em estômago proximal.

O canal D permanece dentro do estômago e é utilizado como parâmetro de não migração proximal do cateter durante o exame. O estômago não apresenta pH inferior a 4,0 em 100% do tempo. A explicação para isso é o tamponamento do ácido gástrico por saliva e alimentos e a ocorrência de refluxo biliar. Estudos de pHmetria gástrica mostram que isso ocorre entre 80 e 87% do tempo do exame ^{70;71}, porém, nestes estudos, o cateter foi posicionado em região de corpo gástrico, entre 10cm e 15cm

abaixo da borda inferior do EIE. Estudo de Katzka et al. (1998), em voluntários saudáveis, avaliou o pH em região 5 cm abaixo da borda superior do EIE, ou seja, em posição coincidente com a assumida pelo canal D em nosso estudo. Os dados demonstram que a fração de tempo de pH inferior a 4,0 variou de 0,9% a 76,1%, com média de 32,2% ⁷². No nosso estudo, considerou-se que o canal D deveria apresentar pelo menos a fração de 50% do tempo com pH inferior a 4,0 como parâmetro de não migração proximal do cateter de sua posição original, o que ocorreu em todos os pacientes.

6.3 Resultados

Os parâmetros para avaliação de refluxo na posição do canal A estão bem estabelecidos, uma vez que ele coincide com a posição padrão para realização de pHmetria esofágica prolongada.

Pastore et al. (2006) observaram, no pós-operatório de funduplicatura à Nissen, mediana de três episódios de refluxo ácido durante o exame, com mediana de zero episódios de refluxo prolongado. Obtiveram também tempo de exposição ácida de 0,1% e escore de DeMeester de 0,8. Apesar disso três pacientes do grupo de 59 apresentaram pHmetria alterada no pós-operatório ⁸. Felix et al. (2002) observaram normalização da pHmetria no pós-operatório, com média de escore de DeMeester de 0,8, variando de 0 a 3 ⁹. Jenkinson et al. (2004) detectaram fração de tempo de

exposição ácida de 0,5% em pacientes submetidos à fundoplicatura à Nissen ⁴³. O critério convencional de normalidade de exposição ácida reconhece a fração de tempo de 4,2% como limite. Esse valor é adotado baseado em pacientes sem afecção esofágica que realizam pHmetria. Por outro lado, alguns autores estudando pacientes com DRGE em tratamento clínico, optam por critério mais rígido de normalidade e consideram como 1,6% a fração de tempo de exposição ácida limite, uma vez que os pacientes deveriam apresentar controle completo da acidez com uso da medicação ^{59;73;74}.

Em nosso estudo, estes resultados foram muito semelhantes aos obtidos por outros autores. Um paciente do grupo, apesar de bom controle clínico, endoscópico e radiológico do refluxo gastroesofágico no pós-operatório, apresentou refluxo patológico na localização habitual da pHmetria esofágica. Isso mostra que apenas a pHmetria pode determinar se há realmente controle efetivo do refluxo ácido, conforme já sugerido por outros autores ^{4;14;32;43;49}.

Com relação ao canal B, não há padronização para interpretação dos resultados encontrados. Existem estudos que foram realizados em pacientes não operados para comparar a exposição ácida analisada no estudo de pHmetria convencional e em segmento mais distal do esôfago e todos observaram que essa região encontra-se mais exposta a pH inferior a 4,0 do que a região convencionalmente estudada (5cm acima da borda superior do EIE). No entanto, houve grande variação dos

resultados. Em voluntários saudáveis, a porcentagem de tempo com pH inferior a 4,0 variou de 1,5% a 11,7%. Já em pacientes com DRGE, os resultados variaram de 6% a 9,5%⁵⁵⁻⁵⁸.

Em nosso estudo, adotamos como critério para avaliação do canal B a fração de 1,5% do tempo como limite de exposição ácida. Dessa forma, apenas os pacientes com exposição igual ou inferior ao mínimo observado em voluntários saudáveis, como descrito nos estudos acima, seriam considerados como sem alterações da exposição ácida.

Em nosso estudo, a mediana da exposição ácida no canal B foi de 1,3%, inferior ao parâmetro adotado para análise.

O resultado obtido identifica cinco pacientes com fração de tempo de exposição ácida acima desses valores. Nestes pacientes, a fração de tempo de exposição ácida variou de 1,7% a 41,9%, com mediana de 6,7%. Portanto, a pHmetria com múltiplos canais permitiu identificar alguns casos com exposição ácida prolongada no epitélio de Barrett que não seriam identificados pela técnica convencional de pHmetria. Isso demonstra que a pHmetria com múltiplos canais pode acrescentar dados importantes no seguimento dos pacientes. Nos demais pacientes, a fração de tempo variou de 0,1% a 1,3%, com mediana de 0,65%.

Comparando-se os resultados obtidos no canal A com o canal B, observa-se aumento significativo da exposição ácida em B, embora a mediana do canal B ainda esteja abaixo do parâmetro adotado como limite.

No canal C, de localização intra-esfícteriana, a fração de tempo com pH inferior a 4,0 variou de 19,7% a 95,2%, com mediana de 38,7%. Este canal permanece na região da transição esôfago-gástrica, portanto muito mais propenso a exposição ácida intra-gástrica.

Comparando-se os resultados obtidos, observa-se redução significativa da exposição ácida, cerca de 30 vezes, do canal C para o canal B, o que mostra a eficácia da fundoplicatura em conter o refluxo ácido para o nível do esôfago distal.

6.4 Adenocarcinoma esofágico

Dois pacientes foram diagnosticados com adenocarcinoma durante o estudo. O primeiro caso foi diagnosticado durante a avaliação inicial do paciente ao ser incluído no protocolo. Este paciente apresentava epitélio colunar com extensão de 2cm. A endoscopia mostrou lesão elevada de 13mm sobre o epitélio colunar de esôfago distal. Ecoendoscopia demonstrou infiltração até camada submucosa, sem demais sinais de disseminação local da doença. O paciente apresentava concomitantemente neoplasia de cólon direito. Foi submetido à esofagectomia distal com gastrectomia total associada à colectomia direita. O estudo anátomo-patológico demonstrou adenocarcinoma tubular com infiltração de parede esofágica restrita à mucosa, sem acometimento linfonodal associado e lesão em ceco tratava-se de adenocarcinoma tubular mucinoso infiltrando até

camada muscular própria, também sem acometimento linfonodal. O paciente encontra-se em seguimento ambulatorial há 21 meses, sem evidência de recidiva tumoral.

Este paciente encontrava-se com apenas 22 meses de pós-operatório de funduplicatura. Estima-se em seis anos o tempo necessário para o desenvolvimento de adenocarcinoma no epitélio de Barrett com displasia de baixo grau ¹⁶. Assim, o surgimento de câncer nos primeiros anos de pós-operatório, como ocorreu neste caso, pode não significar progressão da doença após a cirurgia, mas consequência de alteração prévia ao procedimento cirúrgico. Porém, chama a atenção o estudo de pHmetria deste paciente. No canal A, o paciente não apresentou qualquer alteração, com 0% de tempo de pH inferior a 4,0 e escore de DeMeester de 0,5. Porém, no canal B, o paciente apresentou 78 episódios de refluxo ácido, com 1,7% de fração de exposição ácida.

O segundo caso foi diagnosticado no seguimento do paciente, seis meses após sua inclusão no protocolo, 18 meses após a última endoscopia realizada. A extensão do epitélio colunar deste paciente era de 5cm. O exame endoscópico evidenciou lesão elevada de 15mm, 4cm acima da transição esôfago-gástrica, sobre o epitélio colunar. Paciente foi submetido à esofagectomia subtotal com gastrectomia proximal por via transmediastinal, conforme descrito por Pinotti ⁷⁵ e padronização técnica do Serviço de Cirurgia do Esôfago do Hospital das Clínicas da FMUSP ⁷⁶. Estudo anátomo-patológico confirmou a presença de adenocarcinoma

túbulo-viloso restrito à mucosa esofágica, sem acometimento linfonodal associado. Paciente em seguimento ambulatorial há 13 meses, sem evidência de recidiva tumoral. Este caso ocorreu após 72 meses de cirurgia. Este período de tempo é o limite para considerarmos que possíveis alterações prévias à fundoplicatura foram responsáveis pelo desenvolvimento do câncer. Este paciente apresentava pHmetria normal nos canais A e B, com 1,3% de tempo de exposição ácida no canal B.

O achado de dois casos de adenocarcinoma em nossa casuística não permite afirmar se a fundoplicatura exerce papel protetor ou não em relação ao câncer de esôfago, pois, o pequeno número de casos estudados impede este tipo de conclusão.

Chang et al. (2007) realizaram revisão sistemática da literatura para avaliar se há efeito protetor da cirurgia anti-refluxo na carcinogênese do esôfago de Barrett, comparada ao tratamento clínico. A incidência de adenocarcinoma foi de 2,8/1000 pacientes-ano no grupo de operados contra 6,3/1000 pacientes-ano no grupo de tratamento clínico ($p=0,034$). No entanto, observou-se grande heterogeneidade na incidência nos pacientes operados entre estudos controlados (4,8/1000) e séries de casos (1,4/1000). Ao incluir apenas os dados dos estudos controlados, não houve diferença significativa entre o grupo de operados e o de tratados clinicamente (4,8/1000 x 6,5/1000 – $p=0,32$). Os autores concluíram que a cirurgia anti-refluxo não previne o desenvolvimento de câncer mais do que o tratamento clínico ⁵³.

Outro aspecto a ser considerado é o diagnóstico de tumor precoce nos dois casos. Preconiza-se que pacientes com esôfago de Barrett devam ser submetidos à endoscopias de rotina para permitir detecção precoce de câncer, pois a prospecção permite diagnóstico de lesões mais precoces, com maior chance de cura do que em casos em que o paciente se apresente com sintoma típico de disfagia ¹⁷. O objetivo da vigilância endoscópica dos pacientes com esôfago de Barrett é a detecção de displasia, com aumento das chances de prevenção ou mesmo tratamento em fase inicial de possível adenocarcinoma.

Alguns autores não observaram benefício com programas de vigilância endoscópica. Van der Burgh et al. (1996) acompanharam grupo de 155 pacientes diagnosticados com esôfago de Barrett, mantidos em tratamento clínico e em programa de vigilância endoscópica anual. Oito pacientes desenvolveram adenocarcinoma esofágico no período. Apenas um desses casos foi diagnosticado em paciente assintomático. Por essa razão, os autores concluíram que o programa de seguimento endoscópico não trouxe benefício aos pacientes envolvidos ³⁹.

MacDonald et al. (2000) acompanharam 143 pacientes com esôfago de Barrett em tratamento clínico e em programa de vigilância endoscópica anual. Deste grupo, cinco pacientes desenvolveram adenocarcinoma, apenas um diagnosticado como tumor precoce e assintomático durante exame endoscópico de rotina. Este paciente foi submetido à cirurgia com intuito curativo, porém veio a falecer de

complicações pós-operatórias. Os autores concluem que nenhum dos pacientes foi beneficiado pelo programa de vigilância endoscópica ⁴².

Outros autores avaliam positivamente a realização de endoscopias de rotina nos portadores de esôfago de Barrett.

Provenzale et al. ³ realizaram simulação para avaliar o custo-benefício de manter os pacientes em programa de vigilância endoscópica. A análise dos gastos envolvidos evidenciou que o custo-benefício de manter os pacientes em esquema de vigilância endoscópica é factível e aceitável, comparável a outras práticas aceitas, como pesquisa de câncer de colo uterino com teste de Papanicolau, transplante cardíaco e *screening* para tuberculose ³.

Publicação de Corley et al. (2002) apresentou casuística com 23 pacientes com esôfago de Barrett acompanhados até o desenvolvimento de adenocarcinoma. Desses, 15 (73%) tiveram o diagnóstico estabelecido em endoscopia de rotina, com detecção de lesões precoces. Foram operados e não tiveram morte relacionada ao câncer. Os oito pacientes restantes tiveram o diagnóstico de adenocarcinoma esofágico após sintomas que levaram a realização de endoscopia. Nenhum deles sobreviveu até o fim do período do estudo. Os autores concluíram que a vigilância endoscópica permite diagnóstico mais precoce do câncer e com maior chance de cura ⁷⁷.

A mesma conclusão foi obtida por Streitz et al. (1993), ao analisarem o estadiamento e a sobrevida de um grupo de 77 pacientes com

diagnóstico de adenocarcinoma esofágico, 19 dos quais diagnosticados através de vigilância endoscópica de pacientes com Barrett. Ao comparar os dois grupos, observaram diferença significativa de incidência de estádios 0 e I nos pacientes diagnosticados com endoscopia de rotina (58% contra 17% do outro grupo), bem como aumento da sobrevida em cinco anos (62% contra 20%)⁷⁸.

Em nosso estudo, os dois pacientes com adenocarcinoma tiveram o diagnóstico feito por exame de rotina, sem apresentarem sintomas. Apresentavam lesões evidentes, não sendo o diagnóstico estabelecido por biópsias seriadas do epitélio metaplásico. Mesmo assim, a endoscopia permitiu diagnóstico de neoplasia precoce nos dois casos, com tratamento de intuito curativo e com boa evolução tanto precoce como tardia. Dessa forma, podemos sugerir que houve benefício da vigilância endoscópica rotineira que é realizada em nosso serviço.

Os dois pacientes apresentavam níveis de exposição ácida ultra-distal maior do que a 5cm da borda superior do EIE, porém um deles com 1,3% de tempo de pH < 4,0 e o outro com 1,7%. Isso suscita a hipótese de que talvez o ácido não seja único fator envolvido na evolução da metaplasia para displasia e câncer.

O tratamento cirúrgico, através de fundoplicatura à Nissen, nos pacientes com esôfago de Barrett, possibilita redução significativa da exposição ácida em nível ultra-distal do esôfago e a pHmetria de múltiplos canais constitui-se em importante procedimento técnico para avaliação

comparativa da exposição ácida nos vários níveis do esôfago distal.

7. CONCLUSÕES

Utilizando-se a técnica de pHmetria esofágica de múltiplos canais em pós-operatório de pacientes com esôfago de Barrett submetidos a fundoplicatura à Nissen e comparando-se os resultados obtidos em três níveis, 5cm acima da borda superior do EIE, 1cm acima da borda superior do EIE e intra-esfincteriano, podemos concluir:

- há redução significativa da exposição ácida na região 1cm acima da borda superior do esfíncter inferior do esôfago quando comparada à região intra-esfincteriana, demonstrando eficácia da fundoplicatura em conter o refluxo nesse nível,

- a região do esôfago 1cm acima da borda superior do esfíncter inferior do esôfago é mais exposta a ácido do que a região 5cm acima da borda superior do esfíncter inferior do esôfago, embora mantenha-se em níveis reduzidos.

8. REFERÊNCIAS

1. Richter JE. The many manifestations of gastroesophageal reflux disease: presentation, evaluation, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2007 Sep;36(3):577-ix.
2. Moraes-Filho JP. Gastroesophageal reflux disease: prevalence and management in Brazil. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18 Suppl:23-6.
3. Provenzale D, Schmitt C, Wong JB. Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk. *Am J Gastroenterol* 1999 Aug;94(8):2043-53.
4. Watson DI, Mayne GC, Hussey DJ. Barrett's Esophagus, fundoplication, and cancer. *World J Surg* 2007 Mar;31(3):447-9.
5. Ribeiro U, Jr., Sallum RA, Seguro F, da Rocha JR, Nasi A, Szachnowicz S, et al. Epidemiologic aspects of the esophagogastric junction adenocarcinoma in Brazil. *J Clin Gastroenterol* 42[Suppl. 1], S34. 2008.

Ref Type: Abstract

6. Gutschow CA, Schroder W, Holscher AH. Barrett's esophagus: what is the poison - alkaline, biliary or acidic reflux? *Dis Esophagus* 2002;15(1):5-9.
7. Crookes PF, Ritter MP, Johnson WE, Bremner CG, Peters JH, DeMeester TR. Static and dynamic function of the lower esophageal sphincter before and after laparoscopic Nissen fundoplication. *J*

Gastrointest Surg 1997 Nov;1(6):499-504.

8. Pastore R, Crema E, Silveira MC, Presoto AF, Herbella FA, Del Grande JC. [Electromanometry and acid pHmetry of 24 hours in postoperative evaluation of the hiatoplasty and total antireflux wrap laparoscopic]. *Arq Gastroenterol* 2006 Apr;43(2):112-6.
9. Felix VN, Yogi I, Perini M, Echeverria R, Bernardi C. Surgical treatment of the non-complicated gastroesophageal reflux: fundoplication without division of the short gastric vessels. *Arq Gastroenterol* 2002 Apr;39(2):93-7.
10. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996 Jun;110(6):1982-96.
11. Nasi A, de Moraes-Filho JP, Cecconello I. [Gastroesophageal reflux disease: an overview]. *Arq Gastroenterol* 2006 Oct;43(4):334-41.
12. DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy. *Ann Surg* 2000 Mar;231(3):303-21.
13. Parrilla P, Martinez de Haro LF, Ortiz A, Munitiz V, Molina J, Bermejo J, et al. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2003 Mar;237(3):291-8.

14. Booth MI, Dehn TC. Twenty-four-hour pH monitoring is required to confirm acid reflux suppression in patients with Barrett's oesophagus undergoing anti-reflux surgery. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001 Nov;13(11):1323-6.
15. Moraes-Filho J, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro L, Henry MA, Meneghelli UG, et al. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 2002 Feb;97(2):241-8.
16. DeMeester TR. Surgical therapy for Barrett's esophagus: prevention, protection and excision. *Dis Esophagus* 2002;15(2):109-16.
17. Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998 Jul;93(7):1028-32.
18. Skinner DB, Walther BC, Riddell RH, Schmidt H, Iacone C, DeMeester TR. Barrett's esophagus. Comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg* 1983 Oct;198(4):554-65.
19. Spechler SJ. Short and ultrashort Barrett's esophagus--what does it mean? *Semin Gastrointest Dis* 1997 Apr;8(2):59-67.
20. Sharma P, Morales TG, Sampliner RE. Short segment Barrett's esophagus--the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol* 1998 Jul;93(7):1033-6.

-
21. Mueller J, Werner M, Stolte M. Barrett's esophagus: histopathologic definitions and diagnostic criteria. *World J Surg* 2004 Feb;28(2):148-54.
 22. Bani-Hani KE, Bani-Hani BK. Columnar-lined esophagus: time to drop the eponym of "Barrett": Historical review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008 May;23(5):707-15.
 23. BARRETT NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. *Br J Surg* 1950 Oct;38(150):175-82.
 24. Allison PR, JOHNSTONE AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax* 1953 Jun;8(2):87-101.
 25. BARRETT NR. Hiatus hernia. *Br Med J* 1960 Jul 23;2(5194):247-52.
 26. Bremner CG, Lynch VP, Ellis FH, Jr. Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery* 1970 Jul;68(1):209-16.
 27. Pollara WR. *Regeneração da mucosa esofágica na presença de refluxo gastro-esofágico. Estudo experimental* Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1981.
 28. Hamilton SR, Yardley JH. Regenerative of cardiac type mucosa and acquisition of Barrett mucosa after esophagogastronomy. *Gastroenterology* 1977 Apr;72(4 Pt 1):669-75.
 29. da Rocha JR, Cecconello I, Zilberstein B, Sallum RA, Sakai P, Ishioka

- S, et al. [Barrett esophagus in the esophageal stump after subtotal esophagectomy with cervical esophagogastroplasty]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1992 Mar;47(2):69-70.
30. da Rocha JR, Ribeiro U, Jr., Sallum RA, Szachnowicz S, Cecconello I. Barrett's esophagus (BE) and carcinoma in the esophageal stump (ES) after esophagectomy with gastric pull-up in achalasia patients: a study based on 10 years follow-up. *Ann Surg Oncol* 2008 Oct;15(10):2903-9.
31. Gutschow C, Collard JM, Romagnoli R, Salizzoni M, Holscher A. Denervated stomach as an esophageal substitute recovers intraluminal acidity with time. *Ann Surg* 2001 Apr;233(4):509-14.
32. Spechler SJ, Sharma P, Traxler B, Levine D, Falk GW. Gastric and esophageal pH in patients with Barrett's esophagus treated with three esomeprazole dosages: a randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Gastroenterol* 2006 Sep;101(9):1964-71.
33. Cecconello I, Szachnowicz S. [Barrett's esophagus: new diagnostic tools]. *Arq Gastroenterol* 2003 Jul;40(3):137-8.
34. Wise JL, Murray JA. Utilising multichannel intraluminal impedance for diagnosing GERD: a review. *Dis Esophagus* 2007;20(2):83-8.
35. Dvorak K, Fass R, Dekel R, Payne CM, Chavarria M, Dvorakova B, et al. Esophageal acid exposure at pH < or = 2 is more common in Barrett's esophagus patients and is associated with oxidative stress.

Dis Esophagus 2006;19(5):366-72.

36. Chen LQ, Hu CY, Der SS, Ferraro P, Pera M, deBlois D, et al. Apoptosis in Barrett's oesophagus following antireflux surgery. *Br J Surg* 2002 Nov;89(11):1444-9.
37. Fitzgerald RC, Omary MB, Triadafilopoulos G. Altered sodium-hydrogen exchange activity is a mechanism for acid-induced hyperproliferation in Barrett's esophagus. *Am J Physiol* 1998 Jul;275(1 Pt 1):G47-G55.
38. Szachnowicz S, Cecconello I, Iriya K, Marson AG, Takeda FR, Gama-Rodrigues JJ. Origin of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: p53 and Ki67 expression and histopathologic background. *Clinics (Sao Paulo)* 2005 Apr;60(2):103-12.
39. van der Burgh A, Dees J, Hop WC, van BM. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 1996 Jul;39(1):5-8.
40. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983 Nov;14(11):931-68.
41. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest*

Endosc 2008 Mar;67(3):394-8.

42. Macdonald CE, Wicks AC, Playford RJ. Final results from 10 year cohort of patients undergoing surveillance for Barrett's oesophagus: observational study. *BMJ* 2000 Nov 18;321(7271):1252-5.
43. Jenkinson AD, Kadiramanathan SS, Scott SM, Yazaki E, Evans DF. Relationship between symptom response and oesophageal acid exposure after medical and surgical treatment for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 2004 Nov;91(11):1460-5.
44. Cecconello I, Szachnowicz S, Nasi A, da Rocha JR, Takeda FR, Nasi A, et al. Late follow-up after total fundoplication for the treatment of Barrett's esophagus. *Hepato-Gastroenterology Current Medical and Surgical Trends - Abstracts* . 2006.

Ref Type: Abstract

45. Lundell L, Abrahamsson H, Ruth M, Sandberg N, Olbe LC. Lower esophageal sphincter characteristics and esophageal acid exposure following partial or 360 degrees fundoplication: results of a prospective, randomized, clinical study. *World J Surg* 1991 Jan;15(1):115-20.
46. Ludemann R, Watson DI, Jamieson GG, Game PA, Devitt PG. Five-year follow-up of a randomized clinical trial of laparoscopic total versus anterior 180 degrees fundoplication. *Br J Surg* 2005 Feb;92(2):240-3.
47. Luostarinen M, Isolauri J, Laitinen J, Koskinen M, Keyrilainen O,

- Markkula H, et al. Fate of Nissen fundoplication after 20 years. A clinical, endoscopic, and functional analysis. *Gut* 1993 Aug;34(8):1015-20.
48. Hameeteman W, Tytgat GN, Houthoff HJ, van den Tweel JG. Barrett's esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1989 May;96(5 Pt 1):1249-56.
49. Ouatu-Lascar R, Triadafilopoulos G. Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal acid reflux in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998 May;93(5):711-6.
50. DeMeester SR, Campos GM, DeMeester TR, Bremner CG, Hagen JA, Peters JH, et al. The impact of an antireflux procedure on intestinal metaplasia of the cardia. *Ann Surg* 1998 Oct;228(4):547-56.
51. Hofstetter WL, Peters JH, DeMeester TR, Hagen JA, DeMeester SR, Crookes PF, et al. Long-term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2001 Oct;234(4):532-8.
52. Gurski RR, Peters JH, Hagen JA, DeMeester SR, Bremner CG, Chandrasoma PT, et al. Barrett's esophagus can and does regress after antireflux surgery: a study of prevalence and predictive features. *J Am Coll Surg* 2003 May;196(5):706-12.
53. Chang EY, Morris CD, Seltman AK, O'Rourke RW, Chan BK, Hunter JG, et al. The effect of antireflux surgery on esophageal

- carcinogenesis in patients with barrett esophagus: a systematic review. *Ann Surg* 2007 Jul;246(1):11-21.
54. Sharma P, Morales TG, Bhattacharyya A, Garewal HS, Sampliner RE. Dysplasia in short-segment Barrett's esophagus: a prospective 3-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 1997 Nov;92(11):2012-6.
55. Fletcher J, Wirz A, Henry E, McColl KE. Studies of acid exposure immediately above the gastro-oesophageal squamocolumnar junction: evidence of short segment reflux. *Gut* 2004 Feb;53(2):168-73.
56. Pandolfino JE, Lee TJ, Schreiner MA, Zhang Q, Roth MP, Kahrilas PJ. Comparison of esophageal acid exposure at 1 cm and 6 cm above the squamocolumnar junction using the Bravo pH monitoring system. *Dis Esophagus* 2006;19(3):177-82.
57. Wenner J, Johnsson F, Johansson J, Oberg S. Acid reflux immediately above the squamocolumnar junction and in the distal esophagus: simultaneous pH monitoring using the wireless capsule pH system. *Am J Gastroenterol* 2006 Aug;101(8):1734-41.
58. Wenner J, Hall M, Hoglund P, Johansson J, Johnsson F, Oberg S. Wireless pH recording immediately above the squamocolumnar junction improves the diagnostic performance of esophageal pH studies. *Am J Gastroenterol* 2008 Dec;103(12):2977-85.
59. Katzka DA, Paoletti V, Leite L, Castell DO. Prolonged ambulatory pH monitoring in patients with persistent gastroesophageal reflux disease

- symptoms: testing while on therapy identifies the need for more aggressive anti-reflux therapy. *Am J Gastroenterol* 1996 Oct;91(10):2110-3.
60. Lagergren J, Viklund P. Is esophageal adenocarcinoma occurring late after antireflux surgery due to persistent postoperative reflux? *World J Surg* 2007 Mar;31(3):465-9.
61. Morales TG, Bhattacharyya A, Johnson C, Sampliner RE. Is Barrett's esophagus associated with intestinal metaplasia of the gastric cardia? *Am J Gastroenterol* 1997 Oct;92(10):1818-22.
62. Pereira AD, Suspiro A, Chaves P, Saraiva A, Gloria L, de Almeida JC, et al. Short segments of Barrett's epithelium and intestinal metaplasia in normal appearing oesophagogastric junctions: the same or two different entities? *Gut* 1998 May;42(5):659-62.
63. Kuo B, Castell DO. The effect of nasogastric intubation on gastroesophageal reflux: a comparison of different tube sizes. *Am J Gastroenterol* 1995 Oct;90(10):1804-7.
64. Decktor DL, Krawet SH, Rodriguez SL, Robinson M, Castell DO. Dual site ambulatory pH monitoring: a probe across the lower esophageal sphincter does not induce gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1996 Jun;91(6):1162-6.
65. Singh S, Richter JE. Effects of a pH electrode across the lower esophageal sphincter. *Dig Dis Sci* 1992 May;37(5):667-72.

-
66. Shi G, Pandolfino JE, Joehl RJ, Brasseur JG, Kahrilas PJ. Distinct patterns of oesophageal shortening during primary peristalsis, secondary peristalsis and transient lower oesophageal sphincter relaxation. *Neurogastroenterol Motil* 2002 Oct;14(5):505-12.
 67. Dai Q, Korimilli A, Thangada VK, Chung CY, Parkman H, Brasseur J, et al. Muscle shortening along the normal esophagus during swallowing. *Dig Dis Sci* 2006 Jan;51(1):105-9.
 68. Pandolfino JE, Zhang QG, Ghosh SK, Han A, Boniquit C, Kahrilas PJ. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry. *Gastroenterology* 2006 Dec;131(6):1725-33.
 69. Csendes A, Maluenda F, Braghetto I, Csendes P, Henriquez A, Quesada MS. Location of the lower oesophageal sphincter and the squamous columnar mucosal junction in 109 healthy controls and 778 patients with different degrees of endoscopic oesophagitis. *Gut* 1993 Jan;34(1):21-7.
 70. Ghoshal UC, Chourasia D, Tripathi S, Misra A, Singh K. Relationship of severity of gastroesophageal reflux disease with gastric acid secretory profile and esophageal acid exposure during nocturnal acid breakthrough: a study using 24-h dual-channel pH-metry. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(6):654-61.
 71. Roman S, Serraj I, Damon H, Mion F. Correlation between gastric pH

and gastro-oesophageal reflux contents: ambulatory pH-impedance monitoring results. *Neurogastroenterol Motil* 2007 Jul;19(7):562-8.

72. Katzka DA, Gideon RM, Castell DO. Normal patterns of acid exposure at the gastric cardia: a functional midpoint between the esophagus and stomach. *Am J Gastroenterol* 1998 Aug;93(8):1236-42.
73. Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2005 Feb;100(2):283-9.
74. Srinivasan R, Katz PO, Ramakrishnan A, Katzka DA, Vela MF, Castell DO. Maximal acid reflux control for Barrett's oesophagus: feasible and effective. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 Apr;15(4):519-24.
75. Pinotti HW. A new approach to the thoracic esophagus by the abdominal transdiaphragmatic route. *Langenbecks Arch Chir* 1983;359(4):229-35.
76. Sallum RA, Marson AG, Szachnowicz S, Seguro F, da Rocha JR, Ribeiro U, Jr., et al. Late results of resected adenocarcinoma of the esophagogastric junction: prospective study of 118 consecutive cases. *J Clin Gastroenterol* 42[Suppl. 1], S39. 2008.

Ref Type: Abstract

77. Corley DA, Levin TR, Habel LA, Weiss NS, Buffler PA. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology* 2002 Mar;122(3):633-40.

-
78. Streitz JM, Jr., Andrews CW, Jr., Ellis FH, Jr. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. Does it help? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 Mar;105(3):383-7.

APÊNDICE

Apresentação da casuística

Os onze pacientes estudados distribuíam-se em seis do sexo feminino e cinco do sexo masculino.

A idade variou de 20 a 74 anos, com média de 55 anos e mediana de 60 anos (Tabela 1).

O tempo de pós-operatório variou de 17 a 91 meses, com média de 44 meses e mediana de 31 meses (Tabela 1).

Tabela 1- Idade e tempo de pós-operatório

Paciente	Idade	Tempo de pós-operatório (meses)
1	20	17
2	70	28
3	44	25
4	73	28
5	60	43
6	20	31
7	70	60
8	74	22
9	56	72
10	57	72
11	62	91

Com relação à extensão atual do esôfago de Barrett, a variação foi de 0,5cm (paciente com extensão prévia de 1cm, provável diferença por dificuldade de medida) a 9cm, com média de 3,6cm e mediana de 3cm (Tabela 2).

Tabela 2- Extensão do esôfago de Barrett

Paciente	Extensão do esôfago de Barrett no pré-operatório (cm)	Extensão do esôfago de Barrett no pós-operatório(cm)
1	5	6
2	1	0,5
3	2,5	2,5
4	3	3
5	2	1
6	5	4
7	8	9
8	2	2
9	6	5
10	5	5
11	2	2

A manometria mostrou extensão de esfíncter inferior de esôfago variando de 3cm a 5cm, com média de 3,7cm e mediana de 4cm. A extensão da porção intra-abdominal do EIE variou de 1cm a 4cm, com média de 2,3cm e mediana de 2cm. Com relação à pressão expiratória máxima (PEM), variou de 4,9mmHg a 33,2mmHg, com média de 14,28mmHg e mediana de 11mmHg. Já a pressão respiratória média variou de 7,5mmHg a 32mmHg, com média de 18,1mmHg e mediana de 16,6mmHg (Tabela 3).

Tabela 3- Dados da manometria

Paciente	Extensão de EIE (cm) e localização das bordas superior e inferior (cm da narina)	PIP (distância da narina em cm)	Extensão intra-abdominal de EIE (cm)	PEM (mmHg)	PRM (mmHg)
1	3 (47 a 44)	45	2	10,9	19,5
2	4 (44 a 40)	42	2	6,4	
3	4 (35 a 31)	33	2	8,5	9,4
4	4 (45 a 41)	42	3	19,9	25,4
5	4 (46 a 42)	44	2	16,3	32,0
6	3 (40 a 37)	38	2	4,9	7,5
7	4 (46 a 42)	43	3	11,1	16,6
8	3 (39 a 36)	37	2	7,6	12,8
9	3 (50 a 47)	49	1		10,6
10	5 (47 a 42)	43	4	24	29,1
11	4 (49 a 45)	46	3	33,2	