CATERINA MARIA PIA SIMIONI PENNACCHI

Detecção da neoplasia do esôfago em pacientes com estenose por ingestão de agente corrosivo. Estudo comparativo entre o emprego da técnica de cromoscopia óptica e o uso de cromoscopia de contraste

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. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pennacchi, Caterina Maria Pia Simioni

Detecção da neoplasia do esôfago em pacientes com estenose por ingestão de agente corrosivo : estudo comparativo entre o emprego da técnica de cromoscopia óptica e o uso de cromoscopia de contraste / Caterina Maria Pia Simioni

Pennacchi. -- São Paulo, 2009.

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

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Neoplasias de esôfago 2.Carcinoma de células escamosas
3.Caústicos 4.Técnicas de diagnóstico e procedimentos

USP/FM/SBD-365/09

CATERINA MARIA PIA SIMIONI PENNACCHI

Detecção da neoplasia do esôfago em pacientes com estenose por ingestão de agente corrosivo. Estudo comparativo entre o emprego da técnica de cromoscopia óptica e o uso de cromoscopia de contraste

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. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

São Paulo

2009

Dedicatória

Aos meus amados pais, Rosely e Valerio, pelo incentivo e apoio. Agradeço por me ensinarem o valor do carácter e a força do trabalho e perseverança. Obrigada por acreditarem em mim sempre.

À minha adorada avó, Ida, presente em todos os momentos, pela compreesão das alegrias e sacrifícios deste caminho.

À minha querida irmã, Margherita, pelo incentivo e apoio.

Associo a ocasião a um trecho uma vez escrito num memorial:

**IN VITTA NOSTRA LIETA
SCIALO DA GRAN SIGNORI
RIME ED INNI D'AMORE
PER SOGNI E PER CHIMERE
E PER CASTELLI IN ARIA
L'ANIMA ABBIAMO MILIONARIA!**

La Boheme; 1 atto

Agradecimentos

Ao **Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura**, orientador desta tese, minha gratidão pelo incentivo, paciência e dedicação. Agradeço pelo crédito e confiança.

Ao **Dr. Shinichi Ishioka e Paulo Sakai**, chefes e exemplos de dedicação e sabedoria.

Ao **Dr. Humberto Setsuo Kishi** pelo apoio, paciência e disponibilidade.

Ao **Dr. Wandeley Bernardo** pela ajuda, apoio, disponibilidade e complementação dos dados deste trabalho.

À **Dra. Adriana Safatle e Elisa Baba** pela compreensão, ajuda e dedicação, contribuindo não somente para este trabalho, mas para minha formação profissional.

Aos assistentes: **Edson Ide, Sergio Ueda, Fabio Yuji Hondo, Sonia Nadia Fylik, Spencer Cheng, Rogerio Kuga, Dalton Marques Chaves, Toshiro Tomishigue e Eunice Komo Chiba** pelo apoio, ajuda e orientação profissional.

Aos meus queridos **colegas estagiários** pela paciência e incentivo a realização deste trabalho.

Agradecimento especial ao **Dr. Fabio Shiguehissa Kawaguti** pelo presente de aniversário.

Aos **funcionários da endoscopia** pela ajuda e compreensão.

Às funcionárias da secretaria da Cirurgia do Aparelho Digestivo, **Mirtes e Wilma** pelo apoio e ajuda.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação 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. 2^a 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 abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Lista de figuras

Lista de fotos

Resumo

Summary

1. Introdução.....	19
1.1 História da cromoscopia óptica.....	28
1.2 Objetivo.....	38
2. Método.....	39
2.1 Pacientes e métodos.....	39
2.2 Metodologia.....	40
2.3 Análise estatística.....	42
3. Resultados.....	48
4. Discussão.....	57
5. Conclusão.....	76

6. Referências.....	77
---------------------	----

Abreviaturas

ADS – arcada dentária superior

CA – carcinoma

CCD – Charge-coupled Device

CEC – carcinoma espinocelular

HDTV – High definition television (televisão de alta definição)

INCA – Instituto Nacional do Câncer

IPCL - Intrapapillary capillary loops (“alças intrapapilares capilares”)

NBI – Narrow Band Imaging

Lista de siglas

kg – quilogramas

mg – miligramas

Mg – microgramas

mL – mililitros

Nm – nanômetros

O₂ – oxigênio

Lista de tabelas

Tabela 1. Valor de kappa e grau de concordância dos achados.

Tabela 2. Tabela base dos cálculos do trabalho.

Tabela 3: Divisão por sexo.

Tabela 4: Caracterização dos resultados das técnicas.

Tabela 5a e 5b: Avaliação da concordância entre a Técnica de cromoscopia com solução de Lugol e o resultado do exame anatomopatológico na detecção da neoplasia precoce do esôfago em pacientes com estenose do esôfago.

Tabela 6a e 6b: Avaliação da concordância entre a técnica de NBI e o resultado do anatomopatológico.

Tabela 7a e 7b : Avaliação da concordância entre as técnicas de NBI e cromoscopia com solução de lugol para detecção da neoplasia do esôfago em pacientes com estenose do esôfago por ingestão de agente corrosivo.

Lista de gráficos

Gráfico 1. Gráfico de avaliação dos pacientes de acordo com presença ou não de doença.

Lista de figuras

Figura 1. Reprodução do espectro de luz obtido no sistema convencional (a) e no NBI (b). Em b, três filtros foram selecionados: para o canal B, 415nm (profundidade de penetração de 0.17mm), para o canal G, 540nm (profundidade de penetração de 0.24mm) e para o canal R, 600nm (profundidade de penetração de 0.28mm).

Figura 2.

2.1 Comprimento de onda relacionado à cor.

2.2 Interação entre o tecido biológico e a luz.

Figura 3. Sistema vídeo R/G/B sequencial.

Figura 4. Estrutura do sistema NBI.

Figura 5. Nomograma de Fagan

Figura 6. Nomograma de Fagan

Lista de fotos

FOTOS 1A E 1B. Imagens de endoscopia convencional e NBI com magnificação.

FOTOS 2A, 2B, 2C E 2D. Carcinoma epidermóide “in situ” em esôfago torácico médio.

FOTO 3. Lesão inflamatória não corada pela solução de Lugol na paciente N.S.S.

FOTO 4. Lesão inflamatória não corada pela solução de Lugol e negativa para Ca na paciente B.R.S.

FOTO 5. Lâmina (X200) mostra esofagite crônica em paciente pós ingestão de agente corrosivo da paciente B.R.S.

FOTO 6. Lâmina (X400) mostra esofagite crônica em paciente pós ingestão de agente corrosivo da paciente B.R.S.

FOTO 7. Lesão não corada pelo Lugol de aspecto irregular positiva para CEC de esôfago no anatomopatológico na paciente E. A.S.P.

FOTO 8. Lâmina (X400) mostra carcinoma invasivo em paciente pós ingestão de agente corrosivo da paciente E.A.S.P.

FOTO 9. Lâmina (X400) mostra carcinoma invasivo em paciente pós ingestão de agente corrosivo da paciente E.A.S.P.

FOTO 10. Imagens de endoscopia convencional, mostrando o anel estenótico e seu aspecto típico de diminuição da vascularização, mucosa espessada e nacarada, de superfície lisa na paciente T.A.M.

FOTO 11. Imagem de pseudodivertículo acima do anel estenótico de paciente do estudo na paciente L.C.G .

FOTO 12. Imagem de anel estenótico na paciente V.R.M.

FOTO 13. A, B e C. Imagem de Ca de paciente do estudo na paciente E.A.S.P.

FOTO 14 . Imagem de esôfago pós lesão cáustica de paciente do estudo com a técnica do NBI, demonstrando lesão inflamatória, azulada, negativa para Ca no anatomopatológico na paciente B.R.S.

FOTO 15. Imagem de esôfago pós lesão cáustica de paciente do estudo com a técnica do NBI, demonstrando linhas azuladas que correspondem a vasos da submucosa na paciente V.R.M.

FOTO 16. Imagem da TEG com a técnica do NBI, evidenciando vasos e a transição de mucosa escamosa para colunar na paciente I.M.P.

FOTO 17. Imagem do anel estenótico de esôfago pós lesão cáustica de paciente do estudo com a técnica do NBI, demonstrando mucosa esbranquiçada e com diminuição da vascularização pelo processo cicatricial da mucosa na pacinete T.A.M.

FOTO 18. Mucosa gástrica ectópica em paciente do estudo na paciente M.M.A.P.

Resumo

Pennacchi CMPS. Detecção do câncer do esôfago em pacientes com estenose por ingestão de agente corrosivo. Estudo comparativo entre o emprego da técnica de “Narrow Band Imaging” e o uso de cromoscopia com solução de Lugol.

Introdução: “Narrow-Band Imaging” (NBI) é uma das mais recentes técnicas de processamento de imagem, que consiste na utilização de filtros para dissociação das bandas do espectro da luz, resultando em aumento de contraste da superfície epitelial e da vascularização. Em combinação com a magnificação de imagem, pode-se diferenciar os tipos epiteliais e identificar áreas de padrão vascular decorrente de processos inflamatórios ou de neoplasias superficiais. A utilização da endoscopia associada à cromoscopia com solução de Lugol já é método consagrado na detecção de lesões superficiais em pacientes de alto risco, sendo largamente utilizado na prática diária.

Objetivo: avaliar a aplicabilidade clínica da técnica de NBI na detecção e avaliação de neoplasias de esôfago em pacientes portadores de estenose do esôfago por agente corrosivo, comparando-a com a cromoscopia com solução de Lugol.

Pacientes e Métodos: foram submetidos à avaliação com NBI 38 pacientes, sendo 22 ♀ e 16 ♂, com idade entre 28 – 84a (média M 56). O equipamento empregado é da linha de processadora Olympus, série EVIS II – 180, Gastrosópio Olympus, série 180 – GIF Type N180 “slimsight”, com diâmetro 4.9mm, propiciando conforto ao paciente, sem a necessidade de dilatação da estenose. O exame iniciava-se com a remoção de resíduos e secreções do esôfago com irrigação vigorosa de soro fisiológico e N-acetil cisteína; após avaliação completa e constatando-se a ausência de lesões detectáveis sem auxílio de cromoscopia, era realizada a avaliação por meio da técnica do NBI e cromoscopia com solução de Lugol, seguido de biópsia dirigida das eventuais lesões ou do anel estenótico.

Resultados: lesões suspeitas pelo NBI totalizaram 9, e pelo teste de Lugol, (14), evidenciando uma sensibilidade e especificidade para o teste do NBI de 100% e 80.56% respectivamente; e a mesma relação de 100% e 66.67%, para o teste com a solução de Lugol 5 (13%) lesões suspeitas apresentaram-se positivas pelo NBI e pelo Lugol; destas, 2 (40%) foram confirmadas no anatomopatológico como carcinoma.

Discussão: o NBI aumenta o contraste entre os vasos e a mucosa. Os vasos aparecem de cor marrom escura e a mucosa, azul claro. No exame normal os padrões vasculares e de mucosa são regulares e bem distribuídos. Se qualquer crescimento anormal ocorre (inflamatório, displásico ou neoplásico) a imagem muda, se torna mais escura (marrom), destacando-se da superfície azulada da mucosa. Com a ajuda da magnificação de imagem a identificação de possíveis lesões suspeitas se torna mais fácil. Esses achados determinam o local mais adequado para biópsia, aumentando as chances de diagnóstico de lesões displásicas e neoplásicas. Esse estudo revelou que a mucosa esofágica após lesão cáustica se torna esbranquiçada com pequenos pontilhados azulados, quando examinada com a técnica de NBI.

Conclusão: o emprego da técnica de cromoscopia óptica (NBI) surge como opção na avaliação da estenose do esôfago por ingestão de agente corrosivo, para pesquisa de tumor.

Summary

Pennacchi CMPS. Detection of esophagus cancer in patients with caustic lesion/corrosive agent stenosis . A comparative study between Narrow Band Imaging technique and chromoscopy with Lugol solution

Introduction: The Narrow Band Imaging system is a new method of endoscopic imaging. It's based in the use of optical filters to dissociate bands of light spectrum, emphasizing certain live imaging features such as capillary and mucosal patterns. The upper GI endoscopy associated with Lugol's solution chromoscopy is a well know method for detecting superficial lesions in high risk patients.

Objective: determinate the clinical applicability of the NBI technique for detection of esophagus cancer in patients with caustic lesion/corrosive agent stenosis and compare it to Lugol's solution chromoscopy.

Patients and Methods: 38 patients (22 female and 16 male), aging between 28-84 (M 56) were enrolled to this study and examined by both NBI technique and Lugol's solution chromoscopy. The instrument used in this study was a Olympus EVIS II-180, slimsight, with 4,9mm diameter, promoting the exam of the stenotic ring or segment without the need of dilation. The exam started with the removal of esophageal residues with N-Acetylcystein and physiologic solution. Followed the full routine exam of the esophagus. Next, the NBI was performed and any lesion detected was marked for later biopsy. After that, the Lugol's solution crhomoscopy was performed and biopsies were taken if necessary. Patients who had normal findings at the routine, NBI or Lugol's solution chromoscopy exam had their stenotic ring biopsed.

Results: suspicious lesions with NBI were 9, and with the Lugol's chromoscopy 14. The sensibility and specificity of the NBI was 100% and 80.56% , and of the Lugol's chromoscopy 100% and 66.67%, respectively. 5 (13%) suspicious lesions were detected both with NBI and Lugol's chropmoscopy, 2 (40%) of these lesions were confirmed carcinoma in the anatomopatholic exam.

Discussion: the advantage of the NBI is enhance the contrast between vessels and the mucosa. The vessels appear as dark-brownish lines and the mucosa as light brownish color. In a normal exam, the vascular and mucosal patterns are regular and well distributed. If any abnormal growth takes place (inflammatory, displasic or neoplastic) the image changes into areas of darker brownish color and with the help of magnification , irregular or distorced vascular or mucosal pattern can be identified. These

findings guide the exact site to be biopsed, increasing the chances of detecting possible dysplastic or neoplastic lesions.

This study observed that the esophageal mucosa previously injured by corrosive agents had a whitish color, spotted by light blue areas, when examined with NBI technique.

Conclusion: the NBI system is an option applicable to detect and evaluate cancer in patients with caustic lesion/corrosive stenosis compared to the Lugol's solution chromoscopy.

1. Introdução

O câncer de esôfago é a oitava neoplasia de maior incidência no mundo, sendo o carcinoma de células escamosas (CEC) o tipo histológico predominante em 95% dos casos (22, 23, 33,34,92,105).

O câncer de esôfago apresenta elevadas taxas de incidência em países como à China, Cingapura, Irã, Afeganistão (cinturão do câncer de esôfago), Japão e Porto Rico, onde a prevalência pode chegar até a 760 casos por 100.000 habitantes (22, 29,105). Nos países ocidentais, a taxa média de incidência é de 1 a 5 casos por 100.000 habitantes (48).

No Brasil, o câncer de esôfago consta entre as dez neoplasias mais incidentes e as maiores taxas são observadas no estado do Rio Grande do Sul (22,23). É a sexta causa de óbito por câncer entre os homens e a nona entre as mulheres, com mais de 5397 mortes no ano de 2000. De acordo com o INCA, Instituto Nacional do Câncer, a estimativa de ocorrência de câncer no Brasil para 2006 devem ocorrer cerca de 10.580 novos casos de câncer do esôfago (7.970 entre os homens e 2.610 entre as mulheres) este ano. A taxa estimada para o estado de São Paulo é de 10,7/100.000 homens e 2,47/100.000 mulheres, inferior a região de maior incidência, região Sul, que é de 21,17/100.000 homens e 7,88/100.000 mulheres (11,18).

O câncer esofagiano é conhecido por sua agressividade biológica, infiltração local dos tecidos, com comprometimento de linfonodos adjacentes e metástase por via hematogênica. A ausência de camada serosa no órgão favorece a expansão local do tumor (33,70,82).

O câncer espinocelular é mais prevalente em homens (3H:1M), negros (6N:1B), em esôfago torácico médio, apresentando como fatores de risco idade avançada e história familiar de câncer, exposição a nitrosaminas, injúria térmica por bebidas quentes, deficiência de micronutrientes (riboflavina, retinol, ácido ascórbico, alfatocoferol, selênio, magnésio, zinco), dieta pobre em frutas e vegetais frescos e radiação (48,72,93), tabagismo, etilismo, megaesôfago, câncer de cabeça e pescoço, síndrome de Plummer-Vinson, tilose palmo-plantar, papilomatose e estenose do esôfago por ingestão de agente corrosivo (5,42,47,72,73,83,93,99,106).

Não há, no Brasil, dados oficiais que permitam avaliar o declínio ou a ascensão do número de pacientes com histórico recente de ingestão de substâncias corrosivas. Nos Estados Unidos, a prevalência está em declínio, estimada entre 5.000-15.000 casos/ano. No entanto, em outros países, como na Turquia, tem sido observada elevação (4). Alguns autores relataram que a incidência da ingestão cáustica é bimodal, com 75% em crianças com menos de 5 anos, e o restante em adolescentes e adultos jovens entre 20 e 30 anos, principalmente devido a tentativas de suicídio (2,7,19,57).

As substâncias alcalinas são responsáveis, historicamente, pela grande maioria (60% a 80%) dos casos de ingestão cáustica (2,7,19,57). Gandreault et al. (25) observaram que 86% ingeriram álcalis e 14%, ácidos. No presente estudo, a maioria das ingestões foram devidas às substâncias alcalinas, como relatado em estudos prévios. Esse fato pode ser explicado pela maior quantidade de produtos domésticos de limpeza, branqueadores e detergentes, que têm em sua formulação compostos alcalinos (19,21,25,27,45,46,57,80,85).

Em 1904, Teleky descreveu o primeiro caso da ocorrência do câncer do esôfago após ingestão de agente corrosivo (35,87). Secundário à lesão corrosiva, correspondem de 1-4% do total dos tumores malignos do órgão, ocorrendo mais frequentemente após passados longos períodos da ingestão do agente, entre 15-30 anos (17,35,55,87). Kirivanta (46) mostrou que a incidência de neoplasia esofágica é de 21% após 24 anos da ingestão, e de 31% após 30 anos de ingestão (46).

A média de idade dos casos de CEC de esôfago secundários à ingestão cáustica é mais baixa em torno dos 50 anos, quando comparada aos demais pacientes sem esse fator de risco. O aparecimento do tumor não guarda qualquer relação com o grau de estenose e a chance de desenvolver o câncer (17,35,55,71,87).

O diagnóstico deve ser pensado em pacientes com acidente cáustico que, após período latente assintomático ou oligossintomático, iniciam com disfagia, apresentam resposta ruim ao tratamento endoscópico com dilatação, perda de peso e/ou desenvolvem sintomas respiratórios (2,9,17,35,46,47,64,96).

Segundo Csikos M. et al., a prevalência de câncer esofágico em pacientes com estenose cáustica é de 7,2% (17). Nesses pacientes, a sobrevida a longo prazo é superior, quando comparada a outros tipos de neoplasias esofágicas e o aparecimento de metástase é mais tardio, devido a fatores tais como: o intenso processo cicatricial local, que impede a progressão rápida do tumor para as estruturas adjacentes, daí a importância do diagnóstico precoce e a presença de estenose prévia à ocorrência do tumor, provocando disfagia mais precoce, levando o paciente a procurar cuidados médicos (3,9,17,35,47,54,87).

O carcinoma espinocelular (CEC), que se desenvolve nos pacientes com estenose pós-ingestão de agente corrosivo, ocorre preferencialmente ao nível de estenose, sendo explicado pelo trauma recorrente das dilatações, passagem lenta do alimento (estase) nessa região, refluxo de conteúdo gástrico devido a encurtamento do órgão, aparecimento de hérnia hiatal e ao próprio processo de cicatrização (3,9,35,47).

A detecção precoce do câncer do esôfago no paciente portador de estenose pós-ingestão de agente corrosivo é de difícil diagnóstico. Os pacientes frequentemente adaptam-se à dieta, mascarando os sintomas de disfagia. Os sintomas obstrutivos são minimizados em decorrência da elevada frequência de dilatações por via endoscópica, associada ao comportamento de crescimento infiltrativo lento dos tumores, que culminam com o diagnóstico da lesão em estágio avançado (66,67,69).

Atualmente, dispomos de várias modalidades diagnósticas para detecção do CEC de esôfago. A maior limitação é a determinação do comprometimento loco regional do mesmo, que influencia diretamente o tratamento curativo ou paliativo da doença. Castillo (14) refere que estão disponíveis uma série de exames complementares para melhor caracterização tumoral (14). A endoscopia digestiva alta é muito utilizada para visualização da lesão, coleta de material para exame anatomopatológico, determinação das margens proximal e distal e estimativa de profundidade (40,80). A endoscopia associada à magnificação de imagem pode melhorar a caracterização das lesões, principalmente quando são planas e sem alterações de coloração de

mucosa. Além disso, consegue visualizar, com mais precisão, os limites proximais e distais da lesão (8,14,40,56).

O esôfagograma permite identificar áreas de estenose e as características de irregularidade, extensão e envolvimento morfológico do órgão (17,24,37,78,80). Nessa situação, é limitado na identificação de alterações mínimas da mucosa, com baixa sensibilidade, provavelmente pelo fato de que o esôfago cáustico pode encontrar-se edemaciado, com ulcerações ou tumores de pequenas dimensões, alterações inflamatórias nas pregas mucosas, apresentando-se com apagamento ou espessamento, levando à irregularidade da camada uniforme do bário e dificultando o diagnóstico diferencial (16,21,78).

Em relação ao estadiamento, cada método tem suas limitações quanto à determinação da invasão loco regional e metástases do câncer. Portanto, uma série de modalidades complementares devem ser utilizadas para determinação mais precisa da extensão da doença. Dentre os métodos não invasivos morfológicos, destacam-se o esofagograma baritado, a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e ultrassom. Para avaliação funcional, temos a PET scan. Usualmente, utiliza-se a tomografia computadorizada de pescoço, tórax, abdômen e pelve para avaliação e acompanhamento inicial dos casos.(1,4,8). A PET scan e o ultrassom endoscópico ficam restritos a casos específicos (14).

O esôfagograma é ainda muito utilizado e apresenta uma sensibilidade de mais de 95% na detecção de carcinoma esofágico, devendo ser, posteriormente, complementado pela endoscopia digestiva alta com biópsia para determinação diagnóstica (17,24,37,78,80).

A endoscopia digestiva alta é o método padrão ouro na detecção de tumores em fase inicial, pois permite adequada avaliação da superfície mucosa, observando-se alterações elevadas, planas ou deprimidas, além de permitir a determinação das margens proximal e distal da lesão e estimar a profundidade de invasão, limites e relações com estruturas adjacentes, bem como a coleta de biópsias para confirmação diagnóstica (42,58,60,61,67). Bloomfeld et al. (2005) (10) observou que a sensibilidade da endoscopia no diagnóstico do câncer de esôfago, sem auxílio da cromosocpia, atingiu taxas de 90.9% a 94.5% (10).

A profundidade da invasão tumoral é um importante fator prognóstico, uma vez que, associada à infiltração linfonodal e mediastinal, piora muito o prognóstico. O ultrassom endoscópico determina a profundidade da invasão (estádio T) e identifica linfonodos (estágio N) comprometidos. É superior à tomografia, ressonância e endoscopia tradicional para o estadiamento tumoral, e atualmente é considerado o exame mais preciso para estadiamento da lesão (75-95%). Deve ser realizado em todos os pacientes que apresentem lesões localizadas, sem sinais de metástases detectados na tomografia (8). No entanto, limita-se ao exame de lesões estenosantes em até 45% do total de tumores, casos em que se deve substituir pelo mini probes, sem indicação de dilatação para realização de ecoendoscopia convencional. (8,14).

A broncoscopia é indicada em tumores de terço médio, para avaliar o comprometimento da árvore brônquica (8,14).

A PET scan demonstrou grande inovação a partir de 1990, por propiciar maior entendimento funcional da patologia. Comparada com a TC, apresenta maior sensibilidade para o diagnóstico de câncer , 67-96%

para 82-100%, pois identifica desarranjo metabólico anteriormente à lesão anatômica (14). Associada à cromoscopia com solução de Lugol, disponível na prática diária, auxilia na detecção de neoplasia superficial (5,15,32, 37,42,53,58,71,72,73,75,93,99,) .

Segundo Hashimoto (34), em publicação da utilização da solução de Lugol no diagnóstico de câncer de esôfago em pacientes com histórico de câncer de cabeça e pescoço, concluiu-se que a endoscopia convencional e a cromoscopia com Lugol identificaram 100% dos casos de carcinoma invasivo. No entanto, a endoscopia convencional identificou somente 55.55% dos casos de neoplasia intraepitelial de alto grau, enquanto a cromoscopia com solução de Lugol identificou 100% das lesões. Em relação às neoplasias intraepiteliais de baixo grau, a endoscopia identificou 33.33%, enquanto o Lugol, 100% das lesões (34).

Em estudo prospectivo envolvendo 62 centros franceses na triagem de pacientes de alto risco para carcinoma espinocelular de esôfago, publicado por Duboc et al (20), considerado pelos autores o maior estudo prospectivo realizado, a cromoscopia com solução de Lugol foi capaz de identificar lesões em 46% dos pacientes. Cerca de 20% dos carcinomas identificados encontravam-se em estágio inicial, e 20% dos casos precoces e quase 80% das displasias de alto grau foram identificadas somente após a cromoscopia com solução de Lugol (20).

No entanto, a presença de estenose restringe a visão do órgão com os endoscópios convencionais de 9.8mm, sendo necessária à utilização de técnicas de dilatação para permitir a total avaliação da mucosa do órgão (64).

A utilização da solução de Lugol (iodeto de potássio) foi descrita inicialmente por Schiller, em 1933 (90), na detecção do câncer precoce

de colo de útero (1,11) e aplicada para doenças esofágicas por Voeli (1966) (102) e Brodmerkel et al, em 1971(11), permitindo melhor caracterização das lesões inflamatórias e neoplásicas (34,101,106).

A solução de iodo constitui um corante vital (101). Essa técnica é baseada na reação química entre o iodo e o glicogênio, presente nos microgrânulos de células escamosas epiteliais normais. O grau de coloração é proporcional á integridade e espessura da mucosa. As células escamosas normais, róseas, tornam-se marrom escuras ou esverdeadas. Áreas de esofagite resultam em coloração diminuída, devido à depleção ou ausência de glicogênio. As células tumorais ou displásicas não são coradas pelo iodo (Lugol), pois são imaturas e pobres em glicogênio (1, 34, 53,106).

O emprego da cromoscopia com solução de Lugol 2-3% é considerado o método padrão ouro no auxílio da detecção do carcinoma esofágico. Embora não haja diretrizes formais, recomenda-se exame endoscópico anual após 20 anos da ingestão, associado ao emprego da solução de Lugol, para o diagnóstico precoce dessas lesões neoplásicas (15,34,37,42,53,58,59,68,92,93).

Moura (1994), neste Serviço, empregou o uso da solução de Lugol a 3% na detecção de câncer do esôfago em pacientes portadores de estenose cáustica de longa duração, seguidos anualmente por cinco anos, detectando seis ocorrências, 16,2%, concluindo pela obrigatoriedade da utilização desse método, havendo recomendação específica de vigilância endoscópica anual, com o emprego da solução de Lugol (47,65). Sua utilização também permitiu a identificação exata dos limites e possibilidade de infiltração de planos profundos. Detectou

alteração denominada atrofia supra papilar como achado predisponente à ocorrência de câncer de esôfago (65).

Estudos relacionando a utilização da solução de Lugol para o diagnóstico de câncer de esôfago em pacientes com diferentes fatores de risco, tais como etilismo, tumores de cabeça e pescoço e acalasia, descrevem alta sensibilidade, baixa especificidade, alto valor preditivo negativo da técnica para identificação de lesões displásicas e neoplásicas, características que a torna método adequado para rastreamento de doenças; no entanto, a baixa especificidade justifica-se pelo fato da detecção de múltiplas áreas não coradas, que podem representar alterações inflamatórias, mucosa ectópica e cicatrizes (5,34,42,60,63,71,99,104,105). Outras vantagens, tais como simplicidade em sua aplicação, baixo custo e rapidez, impulsionam a utilização do método.

Embora seu emprego permita elevar as taxas de diagnóstico das lesões neoplásicas do esôfago, não é isento de complicações associadas à elevação do tempo do exame, entre oito a onze minutos, podendo causar espasmo esofagiano, laringo-broncoespasmo, intenso desconforto, dor, edema, necrose, hemorragia esofagogástrica, náuseas, vômitos e anafilaxia em pacientes alérgicos (11,16,38,68,71,80,81, 85,95,100).

Kondo et al. (2001) (49), realizaram estudo com aplicação de hipossulfito de sódio após o emprego da solução de lugol demonstrando diminuição dos efeitos colaterais, melhorando a sintomatologia dos pacientes (49).

A necessidade de desenvolvimento de outras técnicas com o

objetivo de reconhecer alterações iniciais das lesões neoplásicas, sem efeitos adversos, como relatados acima, estimulou a pesquisa de novas técnicas endoscópicas. Nesse contexto, iniciam-se, em 1994, os primeiros estudos com o NBI, baseados em princípios da espectroscopia. A idéia inicial foi de digitalizar a cor e estrutura da mucosa, a fim de estabelecer melhor diagnóstico patológico qualitativo e quantitativo. Os estudos foram conduzidos de modo a realizar biópsias de acordo com as características da luz (6,18,30).

1.1 Histórico da cromoscopia óptica

Com o advento da cromoscopia óptica, tais complicações não foram observadas. Essa técnica, conhecida como “Narrow band Imaging” (NBI), utiliza espectro reduzido da luz, que penetra somente nas camadas superficiais dos tecidos, permitindo a identificação de vasos e detalhes do padrão de mucosa. Tal método, associado à magnificação de imagens, permite avaliar, com maior precisão, a área suspeita e direcionar o sítio para obtenção de fragmentos de biópsias (12, 36,50,62,77,108).

Em 1999, Gono inicia estudo, objetivando firmar o conceito do NBI, utilizando câmera multiespectro capaz de produzir imagens espectroscópicas e fonte de luz de alta potência. Revelou que a utilização do feixe de luz encurtado de 415nm pode melhorar o contraste da imagem dos capilares, que são difíceis de observar à luz convencional (6,18,30).

A luz é uma onda eletromagnética que tem características de onda e partícula. Quando vista como onda, a distância de um pico a outro de cada onda é chamada de comprimento. A faixa de luz visível varia de 400-700 nm. Um comprimento de onda diferente é percebido como uma

cor diferente; 400nm, normalmente, é percebido como azul, 550nm como verde e 600nm como vermelho. Geralmente, a saturação diminui, quando a cor contém vários comprimentos de onda. Em outras palavras, a luz azul, apresentando comprimentos de onda encurtados, é mais vívida quando comparada a outras com amplos comprimentos (6,18,30,36,41,77,103).

Figura 1: Reprodução do espectro de luz obtido no sistema convencional (a) e no NBI (b). Em b, três filtros foram selecionados: para o canal B, 415nm (profundidade de penetração de 0.17mm), para o canal G, 540nm (profundidade de penetração de 0.24mm) e para o canal R, 600nm (profundidade de penetração de 0.28mm). (Cortesia da Olympus Corporation, Japão).

Em relação à propagação da luz, quando atinge partículas pequenas, difunde-se tridimensionalmente; ao penetrar em tecido biológico, parte reflete na superfície e parte se difunde. Dissipação múltipla ocorre entre a luz e pequenas partículas, tais como núcleos, organelas celulares e nucléolos dos tecidos. Como resultado, a luz se

propaga difusamente através do tecido. A propagação da luz é determinada pelo comprimento de onda. A luz vermelha, tendo um grande comprimento de onda, difunde-se profunda e largamente, enquanto a luz azul, tendo um comprimento de onda menor, penetra menos no tecido (6,18,26,27,29,30,36,41).

Uma parte da luz dissipada é absorvida pelo sangue. Para ser preciso, a hemoglobina absorve luz azul e verde. Componentes da mucosa gastrointestinal, além da hemoglobina, tais como núcleos celulares e fibras de tecidos, não têm cor, portanto, a cor da mucosa gastrointestinal é basicamente determinada pela hemoglobina (6,18,30).

Agregadas às técnicas de espectroscopia aliam-se as melhorias na qualidade de imagem. A resolução e o contraste são terminologias para descrever qualidade de imagem, que é superior quando o nível de resolução e contraste são igualmente elevados (29,30,51,94).

Resolução é o termo utilizado para descrever a capacidade de apresentar padrões diminutos. É determinada pelo número de pixels do CCD, processamento de sinais e lentes características. Resolução de um endoscópio capaz de produzir imagens de televisão de alta definição (HDTV- high definition television) padrão é significativamente superior às obtidas com endoscópios tradicionais(6,18,29,30,51,94).

Contraste é definido como a taxa da densidade ou brilho entre um padrão e seu anterior. A palavra descreve clareza, ou seja, quão vívido o objeto aparece. A técnica do NBI é capaz de evidenciar o contraste dos vasos sanguíneos de forma seletiva (6,18,29,30,51,94).

A resolução é aumentada pelo HDTV e o contraste, pelo NBI; essa combinação oferece uma imagem de alta qualidade dos vasos sanguíneos (6,18,30).

Considerando que câncer precoce desenvolve-se nas camadas superficiais e as alterações nos vasos sanguíneos ocorrem neste sítio, utilizar imagens de 600 nm do NBI traz uma contribuição muito pequena às aplicações médicas. Portanto, o sistema NBI utiliza dois feixes encurtados de luz de 415 nm e 540 nm (6,18,30,76).

Os vídeoendoscópios convencionais utilizam uma fonte de luz de xenônio para iluminação. A luz refletida é capturada pelo chip CCD na ponta distal do aparelho para reconstituição de imagem. O espectro refletido difere do espectro emitido da fonte de luz em três aspectos:

1. perda de fótons, que são absorvidas pelo tecido;
2. perda de fótons, que são dissipadas no tecido e não serão capturadas pelo CCD, apesar de serem ou não absorvidas;
3. adição de fótons fluorescentes, quando uma molécula excitável está presente na mucosa;

Na observação ao vivo, a composição do espectro da luz refletida é influenciada pela estrutura do tecido e fluxo sanguíneo.

1. a profundidade de penetração dos fótons incidentes na mucosa digestiva depende do comprimento de onda: superficial para feixe azul, profundo para o feixe vermelho e intermediário para o feixe verde (a faixa na distância de penetração varia de 0.15-0.30mm);
2. a hemoglobina é o principal agente responsável pela absorção à luz visível, com um pico no feixe azul do espectro de luz (415nm), o que explica a coloração vermelha dos vasos. As estruturas laminares da mucosa digestiva, incluindo aquelas alteradas por inflamação ou neoplasia, atuam como elementos de dissipação e interferem no espectro refletido.

Figure 2.1 Wavelength and related color. Wavelength is defined as the distance from peak to peak in each wave. Longer wavelength has the appearance of reddish and shorter one shows bluish appearance (Copyright K. Gono).

Figure 2.2 Interaction between light and biological tissue (Copyright K. Gono).

Figura 2. 2.1 Comprimento de onda relacionado a cor. 2.2 Interação entre o tecido biológico e a luz. Gono K. In: Jonathan Cohen. Ed. Blackwell. Massachusetts. P.9-22. 2007 (30).

Figura 3. Sistema vídeo R/G/B sequencial. (Cortesia da Olympus Corporation)

Figure 4

Figura 4. Estrutura do sistema NBI. Gono K. In: Jonathan Cohen. Ed. Blackwell. Massachusetts. P.9-22. 2007 (30).

Com o intuito de melhor caracterização das áreas suspeitas de neoplasia, associa-se aos métodos mencionados a técnica de magnificação de imagens. A magnificação nos endoscópios está disponibilizada na forma eletrônica e óptica. A eletrônica aumenta a imagem, mas não a resolução, enquanto a óptica, com aumento objetivo, locado na ponta distal do endoscópio, oferece detalhes adicionais das características dos tecidos.

Os endoscópios que possuem magnificação com aumento óptico são comparáveis a um microscópio, podendo atingir até 150X de aumento. Quando ativado, a distancia focal entre o objetivo e a superfície mucosa diminuem na proporção do poder de magnificação, dando acesso à microestrutura da superfície da mucosa digestiva e à morfologia da rede vascular superficial (50,51,76,86,89,98).

A endoscopia com magnificação contribui para a análise da rede vascular. No esôfago, os capilares ascendem nas papilas do epitélio estratificado e as “alças capilares intra papilares” (intrapapillary capillary loops - IPCLs) têm forma regular. Na lâmina própria subjacente, as ICPL são conectadas a vasos maiores de drenagem. Padrões anormais desses vasos têm valor preditivo para a progressão de neoplasia intra-epitelial para carcinoma submucoso (30,31,43, 44,52,76,91,94).

Observando-se a superfície mucosa de perto e com endoscópio HDTV, os capilares da superfície aparecem com coloração marrom. Vasos calibrosos da camada mais profunda aparecem com coloração azulada. Em muitos tumores, a densidade de vasos sanguíneos na camada superficial está aumentada (30,91,94).

No caso do carcinoma espinocelular, expansão, crescimento e distorção das IPCLs são achados característicos dessa doença. Essas alterações

são visíveis como áreas marrom mais acentuadas. Espera-se, então, que o NBI produza um efeito semelhante à cromoscopia (30,91,94).

FOTOS 1A E 1B: imagens de endoscopia convencional e NBI com magnificação (107).

1A. Mucosa regular sob endoscopia convencional e magnificação.

1B. Mucosa regular sob NBI e magnificação.

FOTOS 2A, 2B, 2C E 2D: carcinoma epidermóide in situ em esôfago torácico médio (107).

2A. NBI não magnificado, que mostra área marrom localizada.

2B. Endoscopia convencional: lesão de difícil diagnóstico

2C. Cromoendoscopia com Lugol, observando área não corada.

2D. NBI e magnificação mostrando IPCLs dilatadas e irregularmente distribuídas ao lado direito.

O epitélio escamoso esofágico não apresenta padrão “pit” específico, tal como a mucosa glandular do estômago ou cólon. A magnificação permite a observação da estrutura microvascular do epitélio escamoso, as IPCLs.

A IPCLs mostram mudanças características de acordo com atipia do tecido e invasão neoplásica (30,91,94).

Na avaliação da mucosa esofágica com o NBI, achados suspeitos constituem áreas marrom circunscritas, perda da visibilidade verde dos vasos, elevação marginal da mucosa adjacente e mudança no padrão vascular dos IPCLs (6,18,26,30,39,74,76,107).

A relevância clínica do emprego da técnica de NBI na avaliação do esôfago de pacientes com história de ingestão de agente corrosivo, objetivando a detecção de lesão neoplásica superficial, ainda se ressentem da realização de estudo.

Neste sentido, o estudo apresentado vislumbra a possibilidade de implantação da técnica de cromoscopia óptica - NBI como alternativa ao uso da cromoscopia de contraste- Lugol.

1.2 Objetivo

O objetivo deste estudo é avaliar a aplicabilidade clínica da cromoscopia óptica (NBI) na detecção e avaliação do câncer do esôfago em pacientes portadores de estenose pós-ingestão de agente corrosivo, comparando-a com a cromoscopia de contraste com solução de Lugol.

2. Métodos

2.1 Pacientes e Métodos

Foram submetidos à avaliação pelas técnicas de cromoscopia óptica com NBI e cromoscopia com solução de Lugol, 38 pacientes portadores de estenose do esôfago pós-ingestão de agente corrosivo, com período superior a 20 anos, Considerados de alto risco para a ocorrência de carcinoma espinocelular do esôfago, foram encaminhados ao ambulatório do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Critérios de inclusão:

- Pacientes portadores de estenose do esôfago pós-ingestão de agente corrosivo com período superior a 20 anos.
- Consentimento informado assinado.

Critérios de exclusão:

- Período de ingestão do agente corrosivo inferior a 20 anos;
- Submetido à esofagectomia;
- Pacientes menores de 21 anos;
- Recusa por parte do paciente;

- Contraindicação para a realização do exame de endoscopia digestiva alta;
- Alergia à solução de iodo;

2.2 Metodologia

A endoscopia digestiva alta foi realizada com aparelho videogastrosκόpio da marca Olympus série 180 – GIF Type N180 “slimsight” ,com diâmetro 4.9mm, e processadora Olympus série EVIS II – 180, nos quais se encontra disponível o recurso do NBI e magnificação de 1.5X. O equipamento videogastrosκόpio é dotado de canal de trabalho, que permite a introdução de cateter para aspersão da solução de lugol a 2,5% .

Técnica do exame:

Os pacientes selecionados foram submetidos à endoscopia digestiva alta diagnóstica, após preenchimento de questionário e termos de consentimento informado.

Técnica do procedimento:

1. monitorização com oximetria de pulso e cateter O₂;
2. colocação de bucal de proteção;
3. acesso venoso periférico;
4. sedação com midazolam (0.025 – 0,1 mg/ kg), associado a fentanil (0,7 - 2µg/ kg) e propofol (0,5 – 1mg/ kg);

5. passagem do aparelho com avaliação global da hipofaringe, esôfago, estômago e duodeno;
6. remoção de resíduos e secreções do esôfago com irrigação vigorosa de soro fisiológico, com volume total de cerca de 100 ml associado a 1(uma) ampola de N-acetilcisteína;
7. efetivada avaliação completa do esôfago e pesquisa de neoplasia com luz fria;
8. realizada a avaliação por meio da técnica do NBI e, nos casos com lesões suspeitas, estas eram anotadas a partir das medidas disponíveis no aparelho, tendo como referência a distância a partir da arcada dentária superior (ADS);
9. seguindo-se a cromoscopia óptica, iniciava-se a cromoscopia com solução de Lugol a 2,5% e, nos casos de suspeitas de lesões, eram realizadas biópsias, após a anotação de sua localização;
10. caso não houvesse lesões detectáveis ao NBI ou à cromoscopia com solução de Lugol, o anel estenótico era biopsiado (independente do resultado da cromoscopia);
11. todos os exames foram documentados através de fotos e filmes, para que se pudesse comparar a impressão diagnóstica endoscópica por mais de um examinador.
12. foi realizado relatório da endoscopia.
13. foram enviadas peças ao estudo anatomopatológico.

2.3 Análise Estatística

A pesquisa efetuada apresenta a característica observacional, constituindo-se um estudo transversal.

A população estudada, 38 pacientes, restringiu-se aos portadores de estenose por ingestão de agente corrosivo, dentro dos critérios de inclusão acima descritos, em acompanhamento nesta Instituição, de agosto a novembro de 2006. A amostra calculada não partiu de informações obtidas em projeto piloto.

Os resultados foram submetidos a estudo estatístico para avaliação da sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN), razões de verossimilhança positiva (RVP) e negativa (RVN) e acurácia (A) dos métodos do NBI e Lugol isolada e comparativamente.

Os dados foram avaliados por meio do Teste de Fischer e da determinação de kappa, uma medida de concordância interobservador, que mede o grau de concordância além do que seria esperado somente pelo acaso. A interpretação do coeficiente kappa é apresentada na referência abaixo, na qual são propostos pontos de corte (**Tabela 1**):

Tabela 1

Valor de kappa	Grau de concordância
< 0,20	Pobre
0,21 – 0,40	Fraca
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Boa
0,81 – 1,00	Muito boa

Utilizaram-se as taxas de razão de verossimilhança positivas para calcular, por meio do nomograma de Fagan, a probabilidade de um paciente portador de estenose corrosiva de esôfago ter câncer, diagnosticados pelas técnicas do NBI e Lugol.

Tabelas e Conceitos:

Tabelas

Foram constituídas tabela 2 X 2, para possibilitar as avaliações descritas acima (**Tabela 2**):

Tabela 2

	COM DOENÇA	SEM DOENÇA	
TESTE (+)	A	B FALSOS POSITIVOS	(A+B) TOTAL DE POSITIVOS
TESTE (-)	C FALSOS NEGATIVOS	D	(C+D) TOTAL DE NEGATIVOS
	(A+C) TOTAL DE VERDADEIRAMENTE DOENTES	(B+D) TOTAL DOS VERDADEIRAMENTE NÃO DOENTES	A+B+C+D TOTAL

“GOLD STANDARD”

1. Gráfico de avaliação

Conceitos

Definiu-se como áreas positivas, aquelas não coradas pela solução de Lugol e que apresentavam realce dos vasos ao NBI e como negativas, áreas coradas (amarronzadas) pela solução de Lugol e sem realce dos vasos ao NBI.

Foram pesquisados achados endoscópicos de lesões elevadas, planas e/ou deprimidas e agregadas aos achados da cromoscopia com solução de Lugol e ao emprego da cromoscopia óptica pela técnica de NBI.

Sensibilidade - S

Capacidade de identificar os portadores de câncer do esôfago, confirmados pelo estudo anatomopatológico, entre os pacientes com estenose do esôfago pós-ingestão do agente corrosivo.

$$\text{Sensibilidade (S)} = A / (A + C)$$

Especificidade - E

Capacidade de identificar os pacientes não portadores de câncer do esôfago entre os pacientes com estenose do esôfago pós-ingestão do agente corrosivo.

$$\text{Especificidade (E)} = D / (B+D)$$

Valor Preditivo Positivo – VPP

Probabilidade de o indivíduo ser portador de câncer do esôfago, dado que o teste é positivo.

$$\text{Valor preditivo positivo (VPP)} = A / (A+B)$$

Valor Preditivo Negativo – VPN

Probabilidade de o indivíduo não ser portador de câncer do esôfago, dado que o teste é negativo.

$$\text{Valor preditivo negativo (VPN)} = D / (C+D)$$

Razão de Verossimilhança Positiva – RVP

Probabilidade de que dado resultado de teste fosse esperado em um paciente portador da doença, comparado com a probabilidade de que o mesmo resultado fosse esperado em um paciente sem a doença.

$$RVP = \frac{\text{sensibilidade}}{1 - \text{especificidade}}$$

Razão de Verossimilhança Negativa – RVN

Probabilidade de que dado resultado de teste fosse negativo em um paciente sem doença, comparado com a probabilidade de que o mesmo resultado fosse esperado em um paciente com a doença.

$$RVP = \frac{1 - \text{sensibilidade}}{\text{especificidade}}$$

Acurácia – A

A acurácia mede a capacidade de um teste em identificar com exatidão determinada doença.

$$\text{Acurácia (A)} = (A + D) / (A + B + C + D)$$

3. Resultados

Foram submetidos ao estudo 38 pacientes, sendo 22 ♀ e 16 ♂, com idade entre 28 – 84a (M 56) (**Tabela 3**).

Tabela 3: Divisão por sexo

Sexo	n (%)
Feminino	22 (57,8%)
Masculino	16 (42,1%)

Em relação à caracterização dos achados com cada método, obtivemos 29 (76.3%) de achados negativos ao NBI e 9 (23.7%) de achados positivos. O Lugol identificou 24 (63.2%) de achados negativos e 14% (36.8%) de achados positivos, segundo tabela abaixo (**Tabela 4**).

Tabela 4: Caracterização dos resultados das técnicas.

Técnicas	n (%)
NBI	
Negativo	29 (76,3)
Positivo	9 (23,7)
Lugol	
Negativo	24 (63,2)
Positivo	14 (36,8)
Anátomo Patológico	
Negativo	36 (94,7)
Positivo	2 (5,3)

Em relação ao diagnóstico de carcinoma espinocelular, o Lugol identificou 14 áreas suspeitas, ou seja, não coradas pelo Lugol e consideradas, neste estudo, como positivas, das quais 2 (14.3%) foram confirmadas como carcinoma espinocelular, ou seja, as verdadeiramente positivas para neoplasia esofágica (áreas não coradas). Dos 14 achados positivos no Lugol, 12 são considerados falso positivos, ou seja, áreas não coradas ao Lugol, que tiveram anatomopatológico negativo para carcinoma espinocelular. De acordo com a tabela, não houve nenhum caso de neoplasia não identificado pelo Lugol, (24), ou seja, os verdadeiros negativos. A sensibilidade encontrada foi de 100%, uma vez que todos os casos de neoplasia foram identificados pelo método. A foi mais baixa, 66.67%, uma vez que o Lugol identifica áreas não coradas, que não são positivas para neoplasia no anatomopatológico, portanto identifica 12 (85.7%) de falsos positivos. O valor preditivo positivo é de 14.3% e o valor preditivo negativo de 100%. A razão de verossimilhança positiva é de 2.9, e a negativa não existe. A acurácia desse teste diagnóstico é de 73% (**Tabela 5a e 5b**).

Tabela 5a: Avaliação da concordância entre a Técnica de cromoscopia com solução de Lugol e o resultado do exame anatomopatológico

Neoplasia do esôfago		Anatomopatológico		Teste Exato de Fisher
		Positivo	Negativo	
Lu go I	Positivo	2 (14,3%)	12 (85,7%)	0,1294
	Negativo	0 (0,0%)	24 (100,0%)	

Tabela 5b: Avaliação da concordância entre a técnica de cromoscopia com solução de Lugol e o resultado do exame anatomopatológico

Kappa	0,174	[-0,213 – 0,561]
Sensibilidade	100,00%	[34,2 – 100,0]
Especificidade	66,67%	[50,3 – 79,8]
Valor Preditivo Positivo	14,30%	[4,0 – 39,9]
Valor Preditivo Negativo	100,00%	[86,2 – 100,0]
Razão de verossimilhança positiva	2,9	
Razão de verossimilhança negativa	Não existe	
Acurácia	0,73=73%	

De acordo com a Tabela 5b, há concordância entre as técnicas, concordância fraca (Kappa = 0,174).

Em relação ao diagnóstico de carcinoma espinocelular, o NBI identificou nove áreas suspeitas, ou seja, regiões mais azuladas à cromoscopia óptica, e consideradas, neste estudo, como positivas, das quais 2 (22,23%) foram confirmadas como carcinoma espinocelular, ou seja, os verdadeiramente positivos para neoplasia esofágica (áreas coradas). Dos nove achados positivos no NBI, 7 são considerados falso positivos, ou seja, áreas azuladas ao NBI que tiveram anatomopatológico negativo para carcinoma espinocelular. De acordo com a tabela, não houve nenhum caso de neoplasia que não foi identificado pelo NBI, 29, ou seja, os verdadeiros negativos. A sensibilidade encontrada foi de 100%, uma vez que todos os casos de neoplasia foram identificados pelo método. A especificidade foi mais baixa, 80.56%, uma vez que o NBI áreas , que não são positivas para neoplasia no anatomopatológico, portanto identifica 12 (77.8%) de falsos positivos. O valor preditivo positivo é de 22.3% e o valor preditivo negativo de 100%. A razão de verossimilhança positiva é de 5, e a negativa é zero. A acurácia deste teste diagnóstico é de 81% (**Tabela 6a e 6b**).

Tabela 6a: Avaliação da concordância entre a técnica de NBI e o resultado do anatomopatológico

Neoplasia do esôfago		Anatomopatológico		Teste Exato de Fisher
		Positivo	Negativo	
N	Positivo	2 (22,2%)	7 (77,8%)	0,0512
BI	Negativo	0 (0,0%)	29 (100,0%)	

Tabela 6b: Avaliação da concordância entre a técnica de NBI e o resultado do anatomopatológico

Kappa	0,304	[-0,162 – 0,77]
Sensibilidade	100,00%	[34,2 – 100,0]
Especificidade	80,56%	[65,0 – 790,2]
Valor Preditivo Positivo	22,20%	[6,3 – 54,7]
Valor Preditivo Negativo	100,00%	[74,1 – 100,0]
Razão de verossimilhança positiva	5	
Razão de verossimilhança negativa	Zero	
Acurácia	0,81=81%	

De acordo com a Tabela 6b, há concordância fraca entre as técnicas (Kappa = 0,239).

Em relação à concordância no diagnóstico entre a técnica de NBI e Lugol, encontraram-se 5 (55.6%) achados positivos em ambos os métodos, no qual incluem-se os dois casos de CEC encontrados. 9 (31%) achados negativos ao NBI e positivos ao Lugol; 4 (44.4%) achados negativos ao Lugol e positivos ao NBI e 20 (69%) achados negativos em ambos (**Tabela 7a e 7b**).

Tabela 7a: Avaliação da concordância entre as técnicas de NBI e cromoscopia com solução de lugol para detecção da neoplasia do esôfago em pacientes com estenose do esôfago por ingestão de agente corrosivo

Neoplasia do esôfago		Lugol Positivo	Negativo	Teste Exato de Fisher
NBI	Positivo	5 (55,6%)	4 (44,4%)	0,245
	Negativo	9 (31,0%)	20 (69,0%)	

Tabela 7b: Avaliação da concordância entre as técnicas de NBI e cromoscopia com solução de lugol para detecção da neoplasia do esôfago em pacientes com estenose do esôfago por ingestão de agente corrosivo

Kappa	0,206	[-0,144 – 0,556]
Sensibilidade	35,70%	[16,3 – 61,2]
Especificidade	83,30%	[64,1 – 93,3]
Valor Preditivo Positivo	55,60%	[26,7 – 81,1]
Valor Preditivo Negativo	69,00%	[50,8 – 82,7]

De acordo com a Tabela 7b, há concordância entre as duas técnicas, porém fraca (Kappa = 0,206) (10,43).

Figura 5: Nomograma de Fagan

Figura 5

De acordo com a Figura 5, observamos as probabilidades pré-teste para ocorrência de câncer de esôfago em pacientes portadores de estenose pós-ingestão de agente corrosivo, que, neste estudo, é de 5%. Utilizando as razões de verossimilhança positiva para o NBI (A, linha preta) de 5 e para o Lugol (B, linha vermelha) 2.9, temos uma probabilidade pós - teste de mais de 22% para o NBI e de cerca de 18% para o Lugol. O significado na prática clínica nos remete a admitir que um paciente portador de estenose de esôfago por ingestão de agente corrosivo tem 22% e 18%, respectivamente de chance de ter câncer de esôfago, quando os métodos de NBI e cromoscopia com solução de Lugol, são empregados (13).

4. Discussão

Trata-se de um estudo observacional transversal, realizado no período de 4 meses, analisando 38 pacientes portadores de estenose pós-ingestão de agente corrosivo, dentro dos critérios atribuídos na metodologia por meio da comparação de cromoscopia com solução de lugol e técnica de NBI.

O presente estudo foi realizado por um único observador, e a utilização dos dois métodos foi realizada na mesma endoscopia. No entanto, houve uma preocupação para que os achados em um dos métodos não influenciassem os achados entre si.

Dos 38 pacientes examinados, somente dois (2/38) obtiveram diagnóstico anatomopatológico de positivo para CEC, caracterizando prevalência de 5% nesse estudo. Moura obteve uma prevalência de 16.2%, no mesmo serviço, com seguimento de 5 anos desses pacientes portadores de estenose pós-ingestão de agente corrosivo. Segundo Goldman (28) essa prevalência varia de 0.8 - 4%. O achado encontrado justifica-se pelo pequeno número de pacientes e curto tempo de seguimento. (28)

No presente estudo, utilizamos aparelho ultrafino de 4.9mm, o qual permitiu avaliação da mucosa esofágica sem a necessidade de dilatação, tornando o exame do anel estenótico e áreas suspeitas isento de fatores de distorção de análise, provocados pelas lacerações e edema após as dilatações.

Este estudo trata-se de um estudo de acurácia diagnóstica, comparando um método previamente utilizado e considerado como

padrão ouro, no diagnóstico do CEC de esôfago com o método da cromoscopia óptica com NBI (5,15,32, 37,42, 53, 58, 72, 73, 75, 93, 99).

Segundo Bloomfeld (10) e Castillo (14), a endoscopia digestiva alta tem uma sensibilidade no diagnóstico do câncer esofágico, na prática clínica, aproximada de 90.9%. A causa mais comum na falha diagnóstica é a não visualização da lesão.

Bergamann (8) descreve a taxa de achados positivos de câncer esofágico na endoscopia convencional variando de 75 - 93%, e crê que o exame de endoscopia digestiva alta convencional realizado por profissional experiente e cuidadoso, é capaz de detectar lesões com a mesma precisão de exames, utilizando métodos como a magnificação, contrastes, NBI ou fluorescência.

No entanto, Misumi (60) descreve que as características particulares das lesões grosseiras com alterações de cor, áreas elevadas, deprimidas, ou cicatrizes, vistas na endoscopia convencional, são de fácil diagnóstico. No entanto, lesões planas, sem alterações de cor, facilmente passam despercebidas. Esses estudos acima descritos destacam a importância da utilização da solução de lugol na facilitação da visualização das lesões e melhora no diagnóstico do câncer esofágico.

Tinciani (99) descreve a importância da utilização da solução de Lugol no diagnóstico de CEC do esôfago, destacando sua alta sensibilidade e baixa especificidade, ou seja, múltiplas áreas não coradas podem representar alterações inflamatórias, mucosa ectópica e cicatrizes (5,34,42,60,63,99,104,106).

Em relação ao NBI, estudos mostram melhora na detecção de lesões de cabeça e pescoço, utilizando o NBI quando comparada à endoscopia convencional (79, 103).

O emprego da cromoscopia óptica com NBI, na detecção de neoplasia esofágica, foi descrita por Goda (27), concluindo que o NBI sem magnificação pode identificar lesões planas que não foram identificadas à endoscopia convencional como áreas marrom azuladas.

Yoshida T et al (2004) (108), em estudo com pacientes sem histórico de ingestão de agentes corrosivos, observou que 41 pacientes com neoplasia escamosa do esôfago, apresentavam contraste de cor significativamente maior nas imagens com NBI, além de conseguir acurácia de 85% na avaliação da profundidade da invasão pela lesão, em comparação com a histologia (8,14,108).

Em estudo comparando a técnica do NBI e utilização da solução de Lugol na detecção do câncer de esôfago em pacientes não portadores de estenose pós-ingestão de agente corrosivo, foi demonstrado que o NBI foi tão sensível quanto o Lugol, de fácil aplicação, e sem elevar o tempo do exame (84). Tais observações foram encontradas em nosso estudo, o que ratifica a aplicabilidade dos métodos.

Estudos comparativos entre os métodos acima descritos na investigação do CEC do esôfago pós-ingestão de agente corrosivo não foram encontrados na literatura, segundo pesquisa realizada pelo MEDLINE no período compreendido entre agosto de 2007 e maio de 2009.

No presente estudo, a sensibilidade e especificidade da cromoscopia com solução de Lugol foram de 100% e 66,67%, respectivamente. A sensibilidade foi elevada, já que todos os casos de câncer foram identificados pelo método, porém obteve-se baixa especificidade em decorrência das freqüentes áreas de reparação

tecidual com fibrose e neoformação vascular pós-ingestão de agente corrosivo, que apresentam depleção ou ausência de glicogênio, sem que isso represente câncer do esôfago, induzindo ou indicando sítios não neoplásicos para obtenção de fragmentos de biópsias. O valor preditivo positivo foi baixo, 14,29%, já que se relaciona indiretamente com a especificidade; e o valor preditivo negativo foi elevado, 100%, já que todos os casos de câncer foram diagnosticados, sem evidência de falsos negativos. Os achados encontrados são coerentes com os citados na literatura, o que torna esse teste apropriado para triagem, uma vez que a chance de falsos negativos é mínima. A acurácia do teste foi de 73% (34,72,73,93,97,99,104).

FOTO 3. Lesão inflamatória não corada pela solução de Lugol na paciente N.S.S.

FOTO 4. 4A. Lesão inflamatória destacada em azul à cromosocopia com NBI. **4B.** Lesão inflamatória não corada pela solução de Lugol e negativa para Ca na paciente B. R.S.

FOTO 5. Lâmina (X200) mostra esofagite crônica em paciente pós ingestão de agente corrosivo da paciente B. R.S.

FOTO 6. Lâmina (X400) mostra esofagite crônica em paciente pós ingestão de agente corrosivo da paciente B. R.S.

FOTO 7. 7A. Lesão de coloração marrom-azulada ao exame com NBI.
7B. Lesão não corada pelo Lugol de aspecto irregular positiva para CEC de esôfago no anatomopatológico na paciente E.A.S.P.

FOTO 8. Lâmina (X200) mostra CA invasivo em paciente pós ingestão de agente corrosivo na paciente E.A.S.P.

FOTO 9. Lâmina (X400) mostra carcinoma invasivo em paciente pós ingestão de agente corrosivo na paciente E.A.S.P.

O carcinoma espinocelular (CEC), que se desenvolve nos pacientes com estenose pós-ingestão de agente corrosivo, ocorre preferencialmente ao nível da estenose, sendo explicado pelo trauma recorrente das dilatações, passagem lenta do alimento (estase) nessa região, refluxo de conteúdo gástrico devido a encurtamento do órgão, aparecimento de hérnia hiatal e ao próprio processo de cicatrização (3,9,17,35,47).

Nos pacientes portadores de estenose de esôfago pós-ingestão de agente corrosivo, encontramos, no exame convencional, uma variedade de aspectos da mucosa, que pode ser espessada e lisa; espessada e

granulosa; espessada com áreas de irregularidades focal ou concêntrica. As imagens abaixo demonstram algumas dessas características.

FOTO 10. Imagens de endoscopia convencional ,mostrando o anel estenótico e seu aspecto típico de diminuição da vascularização, mucosa espessada e nacarada, de superfície lisa da paciente T.A.M.

FOTO 11. Imagem de pseudodivertículo acima do anel estenótico de paciente do estudo na paciente L.C.G.

FOTO 12. Imagem de anel estenótico da na paciente V.R.M.

Nos dois casos de câncer, confirmados pelo anatomopatológico, encontramos, no exame convencional áreas concêntricas de mucosa irregular e friável, azuladas a cromoscopia óptica com NBI e não coradas pela solução de Lugol. As imagens abaixo referem-se a paciente portador de câncer de esôfago, submetido a endoscopia convencional, cromoscopia óptica com NBI e cromoscopia com solução de Lugol, evidenciando as características anteriormente citadas:

FOTO 13. A, B e C. Imagem de Ca da paciente E.A.S.P.

13 A. Ca de paciente de E.A.S.P. ao exame de endoscopia convencional

13 B. Imagem de Ca de E.A.S.P. ao exame com utilização do NBI

13 C. Imagem de Ca de E.A.S.P. ao exame com utilização da cromoscopia com solução de Lugol

No presente estudo, a técnica do NBI apresentou sensibilidade de 100% e especificidade de 80,56%, similar aos achados com a solução de Lugol. Em relação ao valor preditivo positivo baixo, 22,2%, e ao valor preditivo negativo elevado, 100%, decorre dos fatos mencionados anteriormente, em que áreas de reparação cicatricial, tecidos com fibrose exuberante, e reparação de padrão papilomatoso, interferem com o padrão de cromoscopia óptica (vasos neoformados, tecidos de fibrose com alteração do padrão vascular, etc.) e com a cromoscopia com solução de lugol, visto que área de cicatriz, apresenta baixa taxa de glicogênio. A acurácia desse teste foi de 81%.

Ao emprego da cromoscopia óptica com NBI, nos pacientes portadores de estenose de esôfago pós-ingestão de agente corrosivo, as áreas de mucosa espessadas e lisas apresentam-se de coloração esbranquiçada, com pontos azulados esparsos. Áreas mais espessadas, granulosas ou irregulares apresentam coloração azul mais evidente, conforme as imagens abaixo:

FOTO 14 . Imagem de esôfago pós lesão cáustica de B.R.S. com a técnica do NBI, demonstrando lesão inflamatória, azulada, negativa para Ca no anatomopatológico.

FOTO 15. Imagem de esôfago pós lesão cáustica de V.R.M. com a técnica do NBI, demonstrando linhas azuladas que correspondem vasos da submucosa.

FOTO 16. Imagem de I.M.P. da TEG com a técnica do NBI, evidenciando vasos e a transição de mucosa escamosa para coluna.

FOTO 17. Imagem do anel estenótico de esôfago pós lesão cáustica de T.A.M. com a técnica do NBI, demonstrando mucosa esbranquiçada e com diminuição da vascularização pelo processo cicatricial da mucosa.

FOTO 18. Mucosa gástrica ectópica de M.M.A.P.

Objetivando a obtenção de dados mais apropriados à interpretação desses achados, aplicamos o cálculo da razão de verossimilhança. Assim, temos: 2,9 para o Lugol e 5 para o NBI. Ou seja, a probabilidade de um paciente portador de estenose do esôfago pós-ingestão de agente corrosivo, dentro dos critérios de inclusão deste estudo, apresentar câncer do esôfago, identificado pelo método da cromoscopia com solução de Lugol é de 2,9 vezes, e identificado pelo método de cromoscopia óptica com NBI, de 5 vezes em relação aos pacientes que não apresentam câncer. A base de dados, empregada no nomograma de Fagan, inclui o cálculo de 16,2% de prevalência para o câncer do esôfago pós-ingestão do agente corrosivo, observado em nosso Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HCFMUSP (Moura, 1994).

Figura 6 Nomograma de Fagan

Figura 6

De acordo com a Figura 6, observamos as probabilidades pré-teste para ocorrência de câncer de esôfago em pacientes portadores de estenose pós-ingestão de agente corrosivo, neste estudo de 5%. Utilizando as razões de verossimilhança positivas para o NBI (A, linha

preta) e para o Lugol (B, linha vermelha), temos uma probabilidade pós-teste de mais de 22% para o NBI e de cerca de 18% para o Lugol. O significado, na prática clínica, remete-nos a admitir que o paciente portador de estenose de esôfago pós-ingestão de agente corrosivo tem respectivamente 22% e 18%, de chance de apresentar câncer do esôfago, quando os métodos de cromoscopia óptica e por corante vital são empregados.

No intuito de melhorar a análise dos dados, considerando a probabilidade pré-teste de 5% e aplicando razão de verossimilhança positiva do NBI de 5, encontramos probabilidade pós-teste de 22%. Posteriormente, considerando esse número, então, como a nova probabilidade pré-teste e a razão de verossimilhança positiva do Lugol de 2.9, encontramos probabilidade pós-teste de aproximadamente 52%, aumentando mais que o dobro na probabilidade de diagnóstico, empregando-se os dois métodos.

5. Conclusão

A cromoscopia óptica com emprego da técnica do “Narrow Band Imaging” – NBI, apresenta resultados semelhantes à cromoscopia com corante vital - solução de Lugol, justificando sua aplicabilidade clínica na detecção do câncer de esôfago em pacientes portadores de estenose pós-ingestão de agente corrosivo.

6. Referências

1. Acosta M, Boyce H, Worth Jr. M. Chromoendoscopy: Where Is It Useful? J Clin Gastroenterol. 1998;27:13-20.
2. Antero, D C. Aspectos epidemiológicos da ingestão de substâncias cáusticas em crianças. / Daniel Casagrande Antero. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) - Universidade Federal de Santa Catarina. Curso de Graduação em Medicina- Florianópolis, 2005.
3. Appelquist P, Salmo M. Lye corrosion carcinoma of the esophagus: a review of 63 cases. Cancer. 1980;45:2655-8.
4. Arevalo-Silva, C et al. Ingestion of Caustic Substances: A 15-Year Experience. Laryngoscope. 2006;116:1422-4.
5. Ban S, Toyonaga A, Harada H, Ikejiri N, Tanikawa K. Iodine Staining for Early Endoscopic Detection of Esophageal Cancer in Alcoholics. Endoscopy. 1998;30:253-57.
6. Bansal A, Sharma P. Getting Started with High-Resolution Endoscopy and Narrow Band. In: Jonathan Cohen. Advanced Digestive Endoscopy: Comprehensive Atlas of High Resolution Endoscopy and Narrowband Imaging. Ed. Blackwell. Massachusetts. P.9-30. 2007.

7. Baracat ECE, Paraschin K, Nogueira RJN et al. Acidentes com crianças e sua evolução na região de Campinas-SP. *Jornal de Pediatria* 2000; 76:368-74.
8. Bergman JJGHM. The endoscopic diagnosis and staging of oesophageal adenocarcinoma. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006; 20: 843-66.
9. Bigelow, N H. Carcinoma of the esophagus developing at the site of lye stricture. *Cancer*. 1953;6:1159-64.
10. Bloomfeld R S, Bridgers D I, Pineau B C. Sensitivity of Upper Endoscopy in Diagnosing Esophageal Cancer. *Dysphagia*. 2005;20:278-82.
11. Brodmerkel G J. Schiller's Test: an Aid in Esophagosopic Diagnosis. *Gastroenterology*. 1971;60:813 (abstract).
12. Bruno M J. Magnification Endoscopy, High Resolution Endoscopy and Chromoscopy; Towards a Better Optical Diagnosis. *Gut*. 2003;52(Suppl IV):iv7–iv11.
13. Callegari-Jacques S M. *Bioestatística: Princípios e Aplicações*. Porto Alegre. Ed. Artmed.2003.

14. Castillo E, Lawler L P. Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine . Journal of Surgical Oncology 2005;92:191-202.
15. Chen L Q, Hu C Y, Ghadirian P, Duranceau A. Early Detection of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and its Effects on Therapy: an Overview. Dis. Esophagus. 1999;12:161-7.
16. Colin B, Rebattu J P. J Franç. Audioph. Chirurgie. Maxil. Faciale. 1982;31: 675-7.
17. Csíkos M, Horvath O, Petri A, Petri I, Imre J. Late Malignant Transformation of Chronic Corrosive Oesophageal Strictures. Langenbecks Arch Chir. 1985;365:231-8.
18. Curvers W, Fockens P, Bergman J. Applications of NBI HRE and Preliminary Data: Barrett´s Esophagus and Adenocarcinoma. In: Jonathan Cohen. Advanced Digestive Endoscopy: Comprehensive Atlas of High Resolution Endoscopy and Narrowband Imaging. Ed. Blackwell. Massachusetts. 2007.P.67-80.
19. Díaz G E, Fernandez M C, Gómez M R, Higuero L C. Lesiones del Tracto Digestivo Superior Causadas por la Ingestión de Cáusticos. Gastroenterol Hepatol. 2001;24:191-5.

20. Dubuc J, Legoux J L, Winccock M, Seyrig J A, Barbier J P, Barrioz T et al. Endoscopic Screening with Lugol Staining for Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *Endoscopy*. 2006;38:690-5.
21. Ertekin C, Alimoglu O, Akyldiz H, Guloglu R, Taviloglu K. The Results of Caustic Ingestions. *Hepato-Gastroenterol*. 2004;51:1397-1400.
22. Fagundes R B, de Barros S G S, Pütten A C K et al. Occult dysplasia is disclosed by lugol chromoendoscopy in alcoholics at high risk for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Endoscopy* 1999; 31:281-5.
23. Freitag C P F, Barros S G S, Kruel C D P, Putten A C K, Dietz J, Gruber A C et al. Esophageal Dysplasias are Detected by Endoscopy with Lugol in Patients at Risk for Squamous Cell Carcinoma in Southern Brazil. *Dis Esoph*. 1999;12:191-5.
24. Gailard, J.; Haguenhauer, J. P.; Romanet, P.; La dégénérescence cancéreuse des sténoses cicatricielles (par caustic) de L' oesophage. *Ann Oto-laryng*. 1978; 95:395-9.
25. Gandreault P, Parent M, Mc Guigan M A et al. Predictability of Esophageal Injury from Signs and Symptoms: A Study of Caustic Ingestion in 378 Children. *Pediatrics* 1983; 71:767-70.

26. Gheorghe C. Narrow-Band Imaging Endoscopy for Diagnosis of Malignant and Premalignant Gastrointestinal Lesions. *J Gastrointest Liver Disease*. 2006;15:77-82.
27. Goda K, Tajiri H, Kaise M, Kato M, Takubo K. Flat and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus and Diagnosed by Endoscopy with Narrow Band Imaging System. *Digest Endoscopy*. 2006;18 (Suppl. 1):S9–S12.
28. Goldman L P, Weigert J M. Corrosive Substance Ingestion: A Review. *Am J Gastroenterol*. 1984;79:85-90.
29. Gono K, Yamazaki K, Doguchi N, Nonami T, Yamaguchi M, Ohyama N et al. Endoscopic Observation of Tissue by Narrow-Band Illumination. *Opt Rev*. 2003; 10:1-5.
30. Gono K. An Introduction to High-Resolution endoscopy and Narrowband Imaging. In: Jonathan Cohen. *Advanced Digestive Endoscopy: Comprehensive Atlas of High Resolution Endoscopy and Narrowband Imaging*. Ed. Blackwell. Massachusetts. 2007.P.9-22.
31. Grisberg G G. Seeing the Light: Enhanced Endoscopic Imaging to Glimpse the Holy Grail. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 2:193-4.

32. Gross S A, Raimondo M, Conio M. Upper Gastrointestinal Tumors. *Endoscopy*. 2007;39:110-2.
33. Hamilton S R, Aaltonen L A (Eds): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. IARC Press: Lyon 2000.
34. Hashimoto C L, Iriya K, Baba E R, Navarro-Rodrigues T, Zerbini M C, Eisig J et al. Lugol's Dye Spray Chromoendoscopy Establishes Early Diagnosis of Esophageal Cancer in Patients with Primary Head and Neck Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:275-82.
35. Hopkins R A, Postlethwait R W. Caustic Burns and Carcinoma of the Esophagus. *Ann Surg*. 1981;194:146-8.
36. Ide E, Matuguma S E, Moura E G H, Maluf F F, Sakai P, Chaves D. Endoscopic Observation with the NBI System was Useful for Detecting Obscure Squamous Cell Carcinoma in Esophageal Mucosa? Preliminary results. *Gastrointest Endosc*. 2007;65:AB353.
37. Ina H, Shibuya H, Ohashi I, Kifagawa M. The Frequency of a Concomitant Early Esophageal Cancer in Male Patients with Oral and Oropharyngeal Cancer Screening Results Using Lugol Dye Endoscopy. *Cancer*. 1994;73:2038-42.

38. Inoue H, Kudo S, Shiokawz A. Technology Insight: Laser Scanning Microscopy and Endocytoscopy for Cellular Observation of the Gastrointestinal Tract. *Gastroenterol Hepatol*.2005;2:31-7.
39. Inoue H, Kaga M, Sato Y, Sugaya S , Kudo S. Magnifying Endoscopic Diagnosis of Tissue Atypia and Cancer of Pharyngo-Esophageal Squamous Epithelium by NBI Enhanced Magnification Image: IPCL Pattern Classification. In: Jonathan Cohen. *Advanced Digestive Endoscopy: Comprehensive Atlas of High Resolution Endoscopy and Narrowband Imaging*. Ed. Blackwell. Massachusetts. P.49-66. 2007.
40. Jacobson B C , Hirota W, Baron T H et al. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003; 57:817-22.
41. Kara M A, Mohamed M, Fockens P et al. Detection and Classification of the Mucosal and Vascular Patterns (mucosal morphology) in Barrett´s Esophagus by Using Narrow Band Imaging. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 64:155-66.
42. Katagiri A, Kaneko K, Konishi K, Ito H, Kushima M, Mitamura K. Lugol Staining Pattern in Background Epithelium of Patientes with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Hepato-Gastroenterol*. 2004;51:713-7.

43. Kiesslich R, Jung M. Magnification Endoscopy: Does It Improve Mucosal Surface Analysis for the Diagnosis of Gastrointestinal Neoplasias?. *Endoscopy*. 2002;34:819-22.
44. Kida M. Endoscopic Tumor Diagnosis and Treatment. *Endoscopy*. 2002;34:860-70.
45. Kikendall J W. Caustic Ingestion Injuries. *Gastroenterol Clin Nort Am*. 1991;20:847-57.
46. Kiviranta U.K; Corrosion Carcinoma of the Esophagus. *Acta Otolaryngol*.1952; 42:85-8.
47. Kochhar R, Sethy P K, Kochhar S, Nagi B, Gupta N M. Corrosive Induced Esophageal Carcinoma: Report of three patients and review of literature. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:777–80.
48. Koshy M, Esiashvilli N, Landry JC, Thomas CR, Matthews RH. Multiple management modalities in esophageal cancer: epidemiology, presentation and progression, work-up, and surgical approaches. *Oncologist* 2004; 9:137-46.

49. Kondo H, Fukuda H, Ono H, Gotoda T, Saito D, Takahiro K et al. Sodium Thiosulfate Solution Spray for Relief of Irritation Caused by Lugol's Stain in Chromoendoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2001;53:199-202.
50. Kumagai Y, Inoue H, Nagai K, Kawano T, Iwai T. Magnifying Endoscopy Stereoscopic Microscopic and the Microvascular Architecture of Superficial Esophageal Carcinoma. *Endoscopy*. 2002;34:369-75.
51. Kuznetsov K., Lambert R., Rey F. "Narrow-Band Imaging: Potential and Limitations. *Endoscopy*. 2006;38:76-81.
52. Kwon R S, Sahani D V, Brugge W R. Gastrointestinal Cancer Imaging: Deeper Than the Eye Can See. *Gastroenterology*. 2005;128:1538-53.
53. Lambert R. Diagnosis of Esophagogastric Tumors. *Endoscopy*..2004;36:110-9.
54. Landis J R, Koch G C. In: The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33:159-74.

55. Lansing P B, Frenante W A, Oschner J L. Carcinoma of the Esophagus at the Site of Lye Stricture. *Am J Surgery*.1969.118:108-11.
56. Maluf F F, Moura E G H, Sakai P, Ishioka S. O Exame Endoscópico do Esôfago. In Sakai P, Ishioka S, Maluf F F. *Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica*. São Paulo-SP. Editora Atheneu.V.1, p. 3-12, 1999.
57. Mamede R C M, De Mello Filho F V. Treatment of Caustic Ingestion: an Analysis of 239 cases. *Dis Esophag*. 2002;15:210–3.
58. Mandard A M, Tourneux J, Gignoux M, Blanc L, Segol P, Mandard J C. In Situ Carcinoma of the Esophagus. Macroscopic Study with Particular Reference to the Lugol Test. *Endoscopy*. 1980;12: 51-7.
59. Meyer V, Burtin P, Bour B, Blanchi A, Cales P, Oberti F et al. Endoscopic Detection of Early Esophageal Cancer in a High-Risk Population : Does Lugol Staining Improve Videoendoscopy? . *Gastrointest endosc*. 1997;45:480-4.
60. Misumi A, Harada K, Murakami A, Arima K, Kondo H, Yagi Y et al. Role of Lugol Dye Endoscopy in the Diagnosis of Early Esophageal Cancer. *Endoscopy*. 1990;22:12-6.

61. Moretó M. Diagnosis of Esophagogastric Tumors. *Endoscopy* 2001;33: 1-7.
62. Moretó, M.; Diagnosis of esophagogastric tumor. *Endoscopy*. 2005;37: 26-32.
63. Mori M, Adachi Y, Matsushima T, Matsuda H, Kuwano H Sugimachi K. Lugol Staining Pattern and Histology of Esophageal Lesions. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:701-5.
64. Moura E G H, Maluf F F, Azzam R S, Sakai P, Ishioka S, Yriya K, Cecconello I, Pinotti H W. Corrosive Esophagitis and Esophageal Cancer. Definitions of Predictive Signs of Cancer by Long Term Radioscopic and Pathologic Evaluation. *GUT* 1996;39(suppl 3):A111.
65. Moura, E G H. Estenose Cáustica: Quais os Fatores Preditivos de Câncer? *Arq Bras Cir Digest*. 1997;12(supl 1):121.
66. Moura E G H, Maluf F F, Zaguer E, Ishioka S, Cecconello I, Pinotti H W. Caustic Esophageal Stricture Resistant to Dilation. Annual control of Triancinolone Acetate Injection. *Can J Gastroenterol*. 1998;12(supl B):92B.

67. Moura E G H, Ishioka S. Dilatação da Estenose de Esôfago. In Sakai P, Ishioka S, Maluf F F. Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica. São Paulo-SP. Editora Atheneu. V.1, p. 23-31, 1999.
68. Moura E G H, Maluf F F, Baracat R, D'Antonio S. Esofagite por Ingestão de Agentes Corrosivos. In Sakai P, Ishioka S, Maluf F F. Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica. São Paulo-SP. Editora Atheneu. V.1, p. 81-9.
69. Moura E G H. Gastrite e Duodenite por Ingestão de Agentes Corrosivos. In Sakai P, Ishioka S, Maluf F F. Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica. São Paulo-SP. Editora Atheneu. V.2, p. 273-81, 2001.
70. Moura E G H, Cheng S, Kamiyama G. Atualização no tratamento do câncer de esôfago e da junção esôfago-gástrica. In Cecconello I, Machado M C C, Bresciani C, Garrido A B Jr., Zilberstein B, Kiss D R, Cunha J E M, Sallum R A A, Bocchini S F, Saad W A (eds). Atualização em Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia. São Paulo: Frôntis Editorial. P.45-62, 2006.
71. Moreira EF, Carvalho SD, Coelho JCCG. Projeto Diretrizes. Sociedade Brasileira de Endoscopia. Cromoscopia com Lugol na Detecção de Câncer de Esôfago 2007-2008.

72. Muto M, Hironaka S, Nakane M, Boku N, Ohtsu A, Yoshida S. Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Multiple Lugol-Voiding Lesions. *Gastrointes Endosc.* 2002;56:517-21.
73. Muto M. Squamous Cell Carcinoma In Situ at Oropharyngeal and Hypopharyngeal Mucosal Sites Cancer. 2004;101:1375-81.
74. Muto M, Ugumori T, Sano Y, Ohtsu A, Yoshida S. Narrow Band Imaging Combined UIT Magnified Endoscopy for Cancer at the Head and Neck Region. *Digest Endosc.* 2005;17(suppl):S23-4.
75. Muto M, Ohmori T. Diagnosis and Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract Based on the Concept of the "Field Cancerization" Phenomenon. *Esophagus.* 2005;2:181-9.
76. Muto M, Ochiai A, Yoshida S. Detection of Superficial Cancer in the Orophayngeal and Hypopharyngeal Mucosal Sites and the Value of NBI at Qualitative Diagnosis. In: Jonathan Cohen. *Advanced Digestive Endoscopy: Comprehensive Atlas of High Resolution Endoscopy and Narrowband Imaging.* Ed. Blackwell. Massachusetts. P.9-30. 2007.
77. Nakamura K. Development of Real-Time Endoscopic Image Processing Technology: Adaptive Index of Hemoglobin Color Enhancement Processing. *Digest Endoscopy.* 2002;14(Suppl):S40-7.

78. Nagi B, Kohhar R, Thapa B R, Singh K. Radiological Spectrum of Late Sequelae of Corrosive Injury to Upper Gastrointestinal Tract. A Pictorial Review. *Acta Radiol* 2004;1:8-12.
79. Nonaka S, Saito Y. Endoscopic Diagnosis of Pharyngeal Carcinoma by NBI. *Endoscopy* 2008; 40: 347-51.
80. Nunes A C R, Romãozinho J M, Pontes J M, Rodrigues V, Ferreira M, Gomes D et al. Risk Factors for Stricture Development After Caustic Ingestion. *Hepato-Gastroenterol.* 2002;49:1563-6.
81. Park J M, Lee I S, Kang J Y, Paik C N, Cho Y K, Kim S W et al. Acute Esophageal and Gastric Injury: Complication of Lugol's Solution. *Scandinav J Gastroenterol.* 2007;42:135-7.
82. Participants in Paris Workshop. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003; 58 suppl: S3-43.
83. Pérez D N, Quintero E, Parra Blanco A. Cribado del carcinoma escamoso de esófago en población de riesgo. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:337-46.

84. Ponchon T, Lapalus M, Saurin J, Robles-Medranda C, Chemaly M, Parmentini G. Could Narrow Band Imaging (NBI) Replace Lugol Staining for detection Esophageal Squamous Cell Carcinoma?. *Gastrointest Endoscop.* 2006;65:AB343.
85. Ramasamy K, Gumaste V. Corrosive Ingestion in Adults. *J Clin Gastroenterol.* 2003;37:119-24.
86. Rey J F, Kutznetsov K, Lambert R. Narrow Band Imaging: A Wide Field of Possibilities. *Saudi Journal of Gastroenterology.* 2007;13:1-10.
87. Saad R J, Viana A T, Gagliardi D, Minas R M, Fumagalli A R. Estenose Cicatricial do Esôfago por Ingestão de Cáustico e Câncer de Esôfago. *Rev Col Brasil Cirurg.* 1986;XIII:261-4.
88. Sakai P, Maluf F F, Moura E G H, Chaves D, Panchi G C, Ishioka S. Prevalencia y Caracteristicas del Cancer de Esofago em Brasil. *Terapêutica Endoscópica em Enfermidade Esofágica Maligna. Arg Gastroent Endosc Digest.* 1998;XII:3.
89. Sano Y, Kobayashi M, Hamamoto Y, Kato S, I Fu K, Yoshino T et al. New Diagnostic Method Based on Color Imaging Using Narrow Band Imaging (NBI) System for Gastrointestinal Tract. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:AB125.

90. Schiller W. Early Diagnosis of Carcinoma of the Cervix. Surgery, Gynecology and Obstetrics. 1933;56:210-22.
91. Sharma P, Bansal A, Mathur S, Wani S, Cherian R, McGregor D et al. Narrow Band Imaging with Barrett's Esophagus. Gastrointes Endosc. 2006;64:167-75.
92. Shimizu Y, Tukagoshi H, Fujita M, Hosokawa M, Kato M, Asaka M. Endoscopic Screening for Early Esophageal Cancer by Iodine Staining in Patients with Other Current or Prior Primary Cancers. Gastrointes Endosc; 2001;53:1-5.
93. Shiozaki H, Tahara H, Kobayashi K, Yano H, Tamura S, Imamoto H et al. Endoscopic Screening of Early Esophageal Cancer With the Lugol Dye Method in Patients With Head and Neck Cancers. Cancer. 1990;66:68-71.
94. Song LMWK, Adler DG, Conway JD et al. ASGE Technology Committee. Gastrointestinal Endoscopy. 2008; 67:581-9.
95. Sreedharan A, Rembacken B J, Rotimi O. Acute Toxic Gastric Mucosal Damage Induced by Lugol's Iodine Spray During Endoscopy. Gut. 2005;54:886-92.

96. Sugai B M, Ishida S, Sakai P, Scabia A, Cecconello I. Incidência de Câncer na Esofagite Cáustica. *Gastrointest Endosc.* 1987;nov:91-4.
97. Sugimachi K et al. Endoscopic diagnosis of early carcinoma of the esophagus using Lugol solution. *Gastrointes Endosc.* 1992;38:6.
98. Tajiri H, Matsuda K, Fujisaki J. What Can We See With the Endoscope? Present Status and Future Perspectives. *Digest Endosc.* 2002;14:131-7.
99. Tincani A J, Brandalise N, Altemani A, Scanavini R C, Valerio J B M, Lage H T et al. Diagnosis of Superficial Esophageal Cancer and Dysplasia Using Endoscopic Screening With a 2% Lugol Dye Solution in Patients With Head and Neck Cancer. *Head and Neck.* 2000;170-4.
100. Thuler F P B M, Paulo G A, Ferrari A P. Chemical Esophagitis After Chromoendoscopy with Lugol's Solution for Esophageal Cancer: Case Report. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:9256.
101. Tomishigue T. Cromoscopia do Esôfago. In Sakai P, Ishioka S, Maluf F F. *Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica.* São Paulo-SP. Editora Atheneu. V.1, p. 13-7, 1999.

102. Voegeli R. Die Schillersche Jodprobe im Rahmen der Oosphagusdiagnostik. *Pract Oto-rhino-laryng.* 1966;28:230-9.
103. Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H et al. The Value of Narrow Band Imaging Endoscope for Early Head and Neck Cancers. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2008;138: 446-51.
104. Witt H,Watanabe M,Slezak P,Rubio C.The Significance of Mucosal Staining for Endoscopic Diagnosis of Chronic Esophagitis Assessed in Biopsy Findings.*Hepatogastroenterol.*1994;41:564-7.
105. Wei W-Q, Abnet C C, Lu N et al. Risk factors for oesophageal squamous dysplasia in adult inhabitants of a high risk region of China. *Gut* .2005; 54:759-63.
106. Yamammuro E M, Cecconello I, Iriya K, Ibrahim R, Rodrigues J G, Pinotti H W. Lugol Staining and Histological Evaluation of Esophageal Mucosa in Achalasia.*Hepatogastroenterol.*2006;53:506-10.
107. Yoshida T, Inoue H, Usui S, Satodate H, Fukami N, Kudo S. Narrow-Band Imaging System with Magnifying Endoscopy for Superficial Esophageal. Lesion.*Gastrointest Endosc.*2004;59:288-95.

108. Yoshida S. Narrow Band Imaging: Historical Background and Basis for its Development. In: Jonathan Cohen. Advanced Digestive Endoscopy: Comprehensive Atlas of High Resolution Endoscopy and Narrowband Imaging. Ed. Blackwell. Massachusetts. P.9-30. 2007.