

THIAGO ALONSO DOMINGOS

Avaliação comparativa do epitélio do esôfago de Barrett através da cápsula endoscópica do esôfago e endoscopia digestiva alta associada a cromoscopia com azul de metileno

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

Programa de: Cirurgia do Aparelho Digestivo

Orientador: Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

SÃO PAULO
2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Domingos, Thiago Alonso

Avaliação comparativa do epitélio do esôfago de Barrett através da cápsula endoscópica do esôfago e endoscopia digestiva alta associada a cromoscopia com azul de metileno / Thiago Alonso Domingos. -- São Paulo, 2011.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Cápsulas endoscópicas 2.Endoscopia gastrointestinal 3.Esôfago de Barrett 4.Azul de metileno

USP/FM/DBD-076/11

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. 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*.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Jonnas Domingos e Alzira Emília Alonso Domingos, pelo imensurável amor que me ofereceram ao longo de toda a minha vida, por serem os principais responsáveis pela formação do meu caráter, e por despertarem em mim o prazer de estudar. Ao meu irmão, André Luís Alonso Domingos, pelo amor, amizade e companheirismo que sempre compartilhamos.

À minha esposa e eterna companheira, Isabela de Brito Duarte Domingos, pelo amor, dedicação, paciência e companheirismo oferecidos por todos esses anos. Nos momentos mais difíceis, estive sempre ao meu lado, me dando força para continuar lutando. Sua presença foi fundamental para mais esta conquista. Amo você.

Ao meu filho (a), que apesar de ainda não poder vê-lo ou tocá-lo, já é capaz de aflorar em mim o mais verdadeiro amor paterno. Desejo a você muita saúde, felicidade e sabedoria por toda a sua vida, e que nunca se esqueça dos mais importantes valores humanos, como o amor, educação, honestidade e respeito ao próximo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, pela forma como me recebeu e me acolheu em São Paulo. Muito obrigado pela paciência, confiança, orientação e, acima de tudo, pela sua sincera amizade. O sr. foi e sempre será meu eterno professor, mestre e exemplo profissional.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, pela confiança depositada em mim. As suas palavras e, principalmente, seu comportamento são exemplos a serem seguidos. Foi uma grande honra dividir o mesmo espaço que o sr e poder desfrutar de seu imensurável conhecimento e experiência.

A todos os médicos assistentes do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HCFMUSP, por tudo que me ensinaram durante minha especialização. Nunca me esquecerei de vocês.

A todos os meus colegas de estágio, pelo companheirismo e amizade compartilhados desde meus primeiros dias em São Paulo, amenizando a saudade que sempre senti de meus familiares. Nós desenvolvemos uma bonita e verdadeira amizade ao longo destes 2 anos que, tenho certeza, nunca acabará apesar da distância geográfica que nos separa.

Ao Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, pela confiança ao aceitar ser meu orientador durante os primeiros meses de minha pós graduação.

Ao Serviço de Epidemiologia e Estatística do Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo (Prof. Dr. Júlio Pereira, Démerson Polli e João Ítalo França), pela disponibilidade, dedicação e orientação oferecidas.

A todos os funcionários do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal pelo carinho que oferecem aos pacientes do setor e por sempre trabalhar com o intuito de oferecer as melhores condições para que nós, médicos, possamos exercer nosso trabalho da melhor forma possível.

Aos funcionários do Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Fabiana Renata Soares Bispo, Marta Regina Rodrigues, Myrtes Freire de Lima Graça e Vilma de Jesus Libério, pela atenção, boa vontade, disponibilidade e paciência.

Aos meus tios e eternos educadores, Pedro Chaves dos Santos Filho e Reni Domingos dos Santos, pela presença e contribuição com minha formação acadêmica e profissional. A base é o que sustenta o todo.

Ao meu primo, Gustavo Domingos Hernandez, pela generosidade que sempre lhe acompanhou. Sua ajuda foi muito importante para a materialização desta obra.

Aos pacientes, por aceitarem participar desta pesquisa e, assim, colaborar com o desenvolvimento científico.

APOIO À PESQUISA

O desenvolvimento deste trabalho contou com o suporte financeiro de auxílio à pesquisa oferecido pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo 08/51751-8.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Lista de quadro

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	2
2 OBJETIVO	10
3 MÉTODOS	12
3.1 Desenho do protocolo de estudo.....	12
3.2 Local de desenvolvimento do estudo.....	12
3.3 Etapas de desenvolvimento do estudo.....	12
3.3.1 Seleção dos pacientes	12
3.3.2 Realização dos exames	14
3.3.2.1 Cápsula endoscópica do esôfago	14
3.3.2.1.1 Características do equipamento.....	14
3.3.2.1.2 Técnica do exame.....	16
3.3.2.1.3 Leitura do exame	17
3.3.2.2 Endoscopia digestiva alta	18
3.3.2.2.1 Preparo e anestesia	18
3.3.2.2.2 Técnica do exame	19
3.3.2.2.3 Dados avaliados pela EDA	20
3.3.3 Atividades realizadas após o término dos exames	20
3.4 Análise estatística dos dados	21
4 RESULTADOS	23
4.1 Características dos pacientes estudados	24
4.2 Avaliação comparativa da cápsula endoscópica de esôfago em relação à endoscopia digestiva alta com cromoscopia	25

4.2.1 Detecção de lesão suspeita de neoplasia esofágica	25
4.2.2 Características morfológicas do esôfago de Barrett	28
4.2.2.1 Extensão do esôfago de Barrett	28
4.2.2.2 Padrão do esôfago de Barrett	30
4.3 Hérnia de hiato	36
4.4 Desconforto do paciente	39
4.5 Segurança	40
5 DISCUSSÃO	42
6 CONCLUSÕES	53
7 ANEXOS	55
8 REFERÊNCIAS	61

LISTAS

ABREVIATURAS

cm	Centímetros
<i>et al.</i>	e outros
g	Gramas
kg	kilogramas
kg/m²	kilogramas por metro quadrado
mg	Miligramas
mg/kg	Miligramas por kilograma
ml	Mililitros
mm	Milímetros

SÍMBOLOS

<	Menor
=	Maior ou igual
%	Percentual
±	Mais ou menos
°	Graus
™	Trade Mark, Marca registrada
US\$	Dólares americanos

SIGLAS

CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CE	Cápsula Endoscópica
CEE	Cápsula Endoscópica do Esôfago
DP	Desvio Padrão
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
EB	Esôfago de Barrett
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EUA	Estados Unidos da América
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FDA	Food and Drug Administration
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GIVEN	GastroIntestinal Video Endoscopy
HC - FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IBP	Inibidor de Bomba de Prótons
LED	Light-emitting diodes, diodos emissores de luz
NBI	Narrow-band Imaging, imagem de banda estreita
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

TABELAS

Tabela 1	–	Dados avaliados pela cápsula endoscópica do esôfago	18
Tabela 2	–	Dados avaliados pela endoscopia digestiva alta.....	20
Tabela 3	–	Qualidade do preparo e tempo de trânsito esofágico da CEE	23
Tabela 4	–	Características dos pacientes estudados	24
Tabela 5	–	Lesão suspeita de neoplasia esofágica: CEE x EDA	25
Tabela 6	–	Neoplasia esofágica: CEE x Biópsia	27
Tabela 7	–	Neoplasia esofágica: EDA x Biópsia	28
Tabela 8	–	Avaliação comparativa entre CEE e EDA quanto a detecção do esôfago de Barrett longo	29
Tabela 9	–	Avaliação comparativa entre CEE e EDA quanto a detecção do esôfago de Barrett curto	29
Tabela 10	–	Avaliação comparativa entre CEE e EDA quanto a detecção do esôfago de Barrett – padrão digitiforme.....	32
Tabela 11	–	Avaliação comparativa entre CEE e EDA quanto a detecção do esôfago de Barrett – padrão circunferencial	34
Tabela 12	–	Avaliação comparativa entre CEE e EDA quanto a detecção do esôfago de Barrett – padrão misto	36
Tabela 13	–	Avaliação comparativa entre CEE e EDA quanto a detecção de hérnia de hiato	38
Tabela 14	–	Desconforto do paciente aos exames de CEE e EDA	39

FIGURAS

Figura 1 –	Cápsula endoscópica do esôfago	15
Figura 2 –	Estação de trabalho, sensores e gravador de dados ..	16
Figura 3 –	Análise comparativa entre CEE e EDA quanto a detecção de lesão suspeita de neoplasia esofágica.....	26
Figura 4 –	CEE: esôfago de Barrett digitiforme	30
Figura 5 –	EDA: esôfago de Barrett digitiforme	31
Figura 6 –	EDA com cromoscopia com azul de metileno: EB digitiforme	31
Figura 7 –	CEE: esôfago de Barrett circunferencial	33
Figura 8 –	EDA: esôfago de Barrett circunferencial	33
Figura 9 –	EDA com cromoscopia com azul de metileno: EB circunferencial	33
Figura 10 –	CEE: esôfago de Barrett misto	35
Figura 11 –	EDA: esôfago de Barrett misto	35
Figura 12 –	EDA com cromoscopia com azul de metileno – EB misto	35
Figura 13 –	Número de casos de hérnia hiatal detectados pela CEE e EDA	37
Figura 14 –	CEE: hérnia de hiato	38
Figura 15 –	DA: hérnia de hiato	40

QUADRO

Quadro 1 – Interpretação do índice de Kappa.....	26
---	-----------

RESUMO

Domingos TA. *Avaliação comparativa do epitélio do esôfago de Barrett através da cápsula endoscópica do esôfago e endoscopia digestiva alta associada a cromoscopia com azul de metileno* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 86p.

INTRODUÇÃO: O esôfago de Barrett (EB) é uma patologia que aumenta substancialmente o risco de adenocarcinoma esofágico. Os pacientes portadores de EB devem ser seguidos ao longo de toda a vida na tentativa da detecção de neoplasia em estágio precoce. A endoscopia digestiva alta (EDA) é, atualmente, o método de eleição. **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia da cápsula endoscópica do esôfago (CEE) comparada à EDA com cromoscopia com azul de metileno para detecção de lesões suspeitas de neoplasia esofágica, avaliação da extensão e padrão do EB, e identificação da presença de hérnia de hiato; além de comparar a segurança e grau de desconforto dos dois métodos. **MÉTODOS:** Estudo de casos transversal, realizado em 22 pacientes sabidamente portadores de EB que foram submetidos à fundoplicatura à Nissen há mais de 5 anos. Os pacientes realizaram os exames de CEE e EDA com cromoscopia esofágica por médicos diferentes e desconhecedores dos achados do outro exame. Após a realização dos exames, foi aplicado um questionário onde foi anotado o grau de desconforto do paciente em cada exame e eventuais complicações. Foi avaliado o índice de concordância (kappa) entre os dois métodos para pesquisa de lesões suspeitas de neoplasia esofágica, características do EB e detecção de hérnia hiatal. **RESULTADOS:** Dezenove pacientes completaram o estudo. A CEE apresentou sensibilidade e valor preditivo negativo de 100% e acurácia de 79% para detecção de lesão suspeita de neoplasia esofágica e concordância razoável com EDA (kappa = 0,27). A acurácia da CEE para avaliação da extensão do EB foi de 89% e concordância moderada (kappa = 0,60) com EDA. A acurácia da CEE para avaliação de EB digitiforme, circunferencial e misto foram, respectivamente, 74%, 79% e 74% com concordância moderada nos casos de EB circunferencial e misto e não significativa no EB digitiforme. Quanto à detecção de hérnia de hiato a CEE apresentou sensibilidade de 43% e acurácia de 74%, com concordância razoável (kappa = 0,38) com EDA. Não houve diferença estatística de desconforto entre os exames e não houve complicação em ambos os métodos endoscópicos. **CONCLUSÕES:** A CEE mostrou-se um bom método de detecção de lesões suspeitas de neoplasia esofágica. Quanto a avaliação da extensão e padrão do EB, a CEE apresentou resultados razoáveis, quando comparada à EDA com cromoscopia esofágica. A CEE apresentou resultados insatisfatórios quanto à detecção de hérnia hiatal. Não houve diferença significativa de desconforto entre CEE e EDA. Os dois métodos mostraram-se seguros.

Descritores: 1.Cápsulas endoscópicas, 2.Endoscopia gastrointestinal, 3.Esôfago de Barrett, 4.Azul de metileno.

SUMMARY

Domingos TA. *Comparative evaluation of the epithelium of Barrett's esophagus through the esophageal capsule endoscopy and methylene blue chromoendoscopy [dissertation]*. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2011. 86p.

INTRODUCTION: Barrett's esophagus (BE) is a condition that substantially increases the risk of esophageal adenocarcinoma. Patients with BE should be followed throughout life in an attempt to detect cancer at an early stage. Upper gastrointestinal endoscopy (GIE) is currently the method of choice.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of esophageal capsule endoscopy (ECE) compared to methylene blue (MB) chromoendoscopy for detection of suspicious lesions of esophageal cancer, evaluation of extent and pattern of BE, and identifying the presence of hiatal hernia, in addition to compare the safety and patient's discomfort of the two methods.

METHODS: Transverse study, conducted on 22 Barrett's patients submitted to Nissen fundoplication with more than five year's follow-up. Patients underwent examinations of ECE and MB chromoendoscopy by different physicians blinds to each procedures. After the exams, patient's discomfort and possible complications that occurred in each method were recorded. It was evaluated the concordance index between the two methods for detection of suspicious lesions of esophageal cancer, extent and pattern of BE and hiatal hernia detection.

RESULTS: Nineteen patients completed the study. The ECE sensitivity, negative predictive value and accuracy were, respectively, 100%, 100% and 79% for detecting suspicious lesion of esophageal cancer and had reasonable agreement with MB chromoendoscopy ($\kappa = 0.27$). The ECE accuracy for assessing the extent of BE was 89% and had moderate agreement ($\kappa = 0.60$) with MB chromoendoscopy. The accuracy of the ECE for evaluation of finger-like, circumferential, and mixed BE were respectively 74%, 79% and 74%, and moderate agreement in cases of circumferencial and mixed BE and not significant agreement for finger-like BE. ECE sensitivity and accuracy for detecting hiatal hernia were, respectively, 43 % and 74%, and fair agreement ($\kappa = 0.38$) with MB chromoendoscopy. There was no statistical difference between the discomfort of examinations and there was no complication in both endoscopic methods.

CONCLUSIONS: The ECE has proved to be a good method for detecting suspicious lesions of esophageal cancer. As the evaluation of the extent and pattern of BE, the ECE had reasonable results, when compared to MB chromoendoscopy. The ECE had unsatisfactory results regarding the detection of hiatal hernia. There was no significant difference in discomfort between the ECE and GIE. Both methods proved to be safe.

Descriptors: 1. Endoscopy capsules, 2. Upper gastrointestinal endoscopy, 3. Barrett's esophagus, 4. Methylene blue.

1 INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma das mais prevalentes doenças do ocidente. É estimado que aproximadamente 50% dos adultos dos Estados Unidos da América (EUA) apresentam sintomas de refluxo gastroesofágico mensalmente, enquanto 14 a 20% relatam sintomas pelo menos uma vez por semana (Locke et al., 1997; Johanson, 2000). Está associada à significativa queda da qualidade de vida e enorme gasto econômico, com custos diretos acima de US\$ 10 bilhões e indiretos de cerca de US\$ 5 bilhões por ano (Sandler et al., 2002).

A DRGE pode apresentar complicações como esofagite erosiva, estenose esofágica, hemorragia e esôfago de Barrett (EB). Cerca de 30% dos pacientes apresentam esofagite erosiva, enquanto estenoses ou hemorragia ocorrem em 1% (Locke et al., 1997), e EB em cerca de 10% dos portadores de DRGE (Sharma et al., 2009).

O esôfago de Barrett é caracterizado pela substituição do epitélio escamoso estratificado do esôfago por epitélio colunar contendo células intestinalizadas (metaplasia intestinal), em qualquer extensão do órgão (Sampliner, 1998; Moraes-Filho et al., 2002). Esta doença é mais frequente em pacientes do sexo masculino, caucasianos e na sexta década de vida (Westhoff et al., 2005). O quadro clínico inclui sintomas de refluxo gastroesofágico (27% dos casos), disfagia (20%), epigastria (20%), anemia (18%), porém, na história natural do EB, é comum se observar

regressão da intensidade dos sintomas quando se instala a metaplasia intestinal (McDonald et al., 1997). Quanto a extensão, o EB pode ser classificado como longo (maior ou igual a 3 cm), curto (entre 1 e 3 cm) e, mais recentemente, ultra-curto (menor que 1 cm) (Matsukaki et al., 2010). Sabe-se que a prevalência do EB curto é significativamente maior que a do EB longo (Hirota et al., 1999). O diagnóstico é feito pela combinação de critérios endoscópicos e histopatológicos. A típica coloração rosa-salmão e o aspecto aveludado da mucosa colunar devem ser identificados na endoscopia, e os espécimes das biópsias devem conter metaplasia intestinal com células caliciformes (Sampliner, 2002). Estas células contêm mucina ácida e se coram intensamente de azul com *alcian blue* em pH de 2,5 (Paull et al., 1976).

A metaplasia que ocorre no esôfago de Barrett é, de certo modo, uma favorável adaptação ao refluxo crônico, já que o epitélio colunar é mais resistente ao refluxo que o epitélio escamoso. Entretanto, a metaplasia colunar esofágica predispõe ao desenvolvimento do adenocarcinoma (Morales et al., 2002), aumentando o risco em cerca de 30 a 50 vezes. A incidência anual de adenocarcinoma em portadores de EB é de, aproximadamente, 0,5% ao ano. (Sharma et al., 2006). Recente metaanálise observou que o risco de progressão para adenocarcinoma esofágico é semelhante no EB longo e curto (Youssef et al., 2008).

A carcinogênese nas células metaplásicas começa com alterações genéticas que ativam protooncogenes, inibem genes supressores tumorais ou ambos (Galipeau et al., 1996; Morales et al., 2002). A progressão

neoplásica observada em pacientes com esôfago de Barrett inclui alterações no gene supressor tumoral p53 e p16, e no protooncogene ciclina D1 (Weston et al., 2001; Souza et al., 2001; Morales et al., 2002). Antes que as células adquiram suficiente dano no DNA para se tornarem francamente malignas, alterações genéticas precoces causam mudanças morfológicas que podem ser reconhecidas pela histologia como displasia ou, atualmente, neoplasia intra-epitelial (McArdle et al., 1992; Dixon 2002).

Segundo Sharma e Bansal (2006), o tradicional método de realização de biópsias nos quatro quadrantes a cada 1 a 2 cm na ausência de lesões morfológicamente distintas tais como placas, nódulos ou úlceras é um processo ineficiente em termos de esforço e detecção de amostras de tecido que contenham lesões. A técnica ideal seria aquela capaz de detectar o maior número de casos de metaplasia e displasia com o menor número de biópsias. Na tentativa de alcançar tais objetivos, inúmeras técnicas vêm sendo estudadas como a cromoendoscopia, endoscopia de alta resolução, magnificação endoscópica, NBI (*narrowband imaging*), entre outras.

A cromoscopia consiste na utilização de corantes sobre a mucosa esofágica com o objetivo de facilitar a identificação do epitélio metaplásico ou displásico. Um dos mais estudados é o azul de metileno, que é absorvido ativamente pelas células com metaplasia intestinal, podendo aumentar a acurácia de detecção de lesões displásicas durante exames de vigilância, pela identificação de áreas hipocoradas e não coradas, direcionando a coleta de biópsias (Canto et al., 2001). Outros autores, entretanto, não

observaram melhora significativa na sensibilidade e especificidade, com o método (Wo et al., 2001; Saporiti et al., 2003).

Muitos pesquisadores consideram fundamental o controle do refluxo ácido em portadores de esôfago de Barrett, já que este é o evento primário causador das alterações histológicas da doença (Triadafilopoulos, 2003; Morgan et al., 2004). Este controle pode ser feito por método cirúrgico, como a funduplicatura, ou clínico, através dos inibidores de bomba de prótons (IBP).

Terapia anti-refluxo agressiva pode provocar parcial regressão da metaplasia intestinal especializada no EB (Horwhat et al., 2007). Muitos pacientes tratados com IBP ou funduplicatura desenvolvem ilhas de epitélio escamoso dentro do epitélio colunar metaplásico (Sharma et al., 1998; Rossi et al., 2006). Entretanto, não está claro que esta aparente regressão é benéfica. Amostras de biópsias de ilhas de epitélio escamoso evidenciam metaplasia intestinal subjacente em aproximadamente 40 % dos casos, e o tecido escamoso frequentemente exhibe anormalidades na coloração para Ki-67 (marcador proliferativo) e expressão de p53 (Sharma et al., 2004). O fato é que, apesar do tratamento clínico ou cirúrgico da DRGE, a incidência de adenocarcinoma continua evidente (Corey et al., 2003; Shaheen e Richter, 2009).

O adenocarcinoma esofágico é um câncer altamente letal e aquele com maior crescimento nos Estados Unidos e Europa ocidental, com aumento de 4 a 10% ao ano (Brown e Devessa, 2002). Assim, pacientes com EB são rotineiramente seguidos em programas de vigilância

endoscópica na intenção de identificar adenocarcinoma esofágico em estágio precoce, com o objetivo de reduzir a mortalidade (Falk et al., 2000; Sampliner, 2002). O exame endoscópico com biópsias seriadas nos quatro quadrantes a cada 2 cm e das áreas de irregularidade mucosa (hiperemia, erosão, elevação ou depressão discreta no relevo), embora limitado pelo caráter subjetivo do exame anatomopatológico, ainda é considerado o “padrão ouro” (Spechler, 2002).

O intervalo entre o exame endoscópico com biópsias seriadas de seguimento para pacientes sem neoplasia intra-epitelial varia, conforme os diferentes consensos, entre 1 e 3 anos, havendo recomendação que seja individualizado para cada paciente (Sampliner, 1998; Moraes-Filho et al., 2002).

Apesar de atualmente a vigilância do EB ser realizada através da endoscopia digestiva alta (EDA), este exame é um procedimento invasivo que somente pode ser realizado por especialistas treinados. Por causa do desconforto da intubação esofágica, sedação consciente é usualmente necessária, provocando aumento no custo, risco e inconveniência ao paciente. Assim, alguns pacientes se negam a fazer o rastreamento e vigilância do EB. Um método acurado, seguro, indolor e conveniente poderia aumentar a aceitabilidade dos pacientes quanto ao rastreamento e vigilância do EB (Lin et al., 2007).

A cápsula endoscópica (CE) é uma nova tecnologia recentemente introduzida na prática clínica para o diagnóstico de patologias gastrointestinais. Seu desenvolvimento teve início na década de 80, quando

Eitan Scapa, gastroenterologista da *Harvard Medical School*, e o engenheiro mecânico militar Gavriel Iddan, idealizaram um dispositivo que pudesse percorrer o trato gastrointestinal e transmitir as imagens obtidas (Iddan et al., 2000).

Em 1994, Swain apresentou no Congresso Mundial de Gastroenterologia realizado em Los Angeles, seus primeiros resultados com a endoscopia *wireless*. Assim, da união desses três cientistas e uma empresa chamada GIVEN (*GastroIntestinal Vídeo Endoscopy*) Imaging Ltd., foi criada a cápsula endoscópica (Meron, 2000).

Em 1997, com o avanço da tecnologia e possibilidade de inclusão do sistema de câmeras em pequenos *chips*, o desafio da construção da CE se tornou realidade (Gong et al., 2000; Raju e Yusuf, 2002). Após resultados satisfatórios em estudos clínicos, o FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou, em 2001, o sistema de cápsula endoscópica de intestino delgado para utilização em seres humanos (Eisen, 2005).

Inicialmente restrita para investigação de hemorragia digestiva, numerosos estudos têm demonstrado a grande utilidade clínica da cápsula endoscópica de intestino delgado, com um grande aumento no número de patologias nas quais pode ser empregada (Delvaux e Gay, 2008). Atualmente a CE é considerada o padrão ouro na investigação de patologias do intestino delgado (Lewis et al., 2005).

Após o bem sucedido desenvolvimento da cápsula endoscópica de intestino delgado, recentes estudos relatam a viabilidade e potencial interesse da utilização de um dispositivo semelhante adaptado para

investigação do esôfago (Neu et al., 2003; Eliakim et al., 2004; Eliakim et al., 2005; Sánchez-Yagüe et al., 2006).

A cápsula endoscópica do esôfago (PillCam ESO, Given Imaging Ltd., Yoqneam, Israel), aprovada para utilização pelo FDA em novembro de 2004, é uma nova ferramenta que permite a visualização do esôfago sem a necessidade de sedação e sem o desconforto e riscos da EDA convencional (Sharma et al., 2005).

No intuito de avaliar a eficácia da cápsula endoscópica do esôfago (CEE) no diagnóstico de patologias esofágicas, vários estudos vêm sendo publicados em todo o mundo, com resultados controversos. (Eliakim et al., 2004; Ramirez et al., 2005; Eliakim et al., 2005; Koslowsky et al., 2006; Lin et al., 2007; Sharma et al., 2007; Seibel et al., 2008; Qureshi et al., 2008; Galmiche et al., 2008; Gralnek et al., 2008; Bhardwaj et al., 2009). O esôfago de Barrett destaca-se como potencial indicação para o emprego desta nova tecnologia.

2 OBJETIVOS

Determinar a capacidade da cápsula endoscópica do esôfago de detectar lesões suspeitas de neoplasia esofágica e de avaliar as características morfológicas quanto a extensão e padrão do esôfago de Barrett, comparada à endoscopia digestiva alta associada a cromoscopia com azul de metileno;

Determinar a capacidade da cápsula endoscópica do esôfago, comparada à endoscopia digestiva alta, na identificação de hérnia de hiato;

Avaliar o grau de desconforto e segurança da cápsula endoscópica do esôfago comparada à endoscopia digestiva alta .

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do protocolo de estudo

O presente estudo de casos transversal comparou a acurácia da cápsula endoscópica do esôfago com a endoscopia digestiva alta associada a cromoscopia esofágica quanto a capacidade de detecção de lesões suspeitas de neoplasia esofágica, avaliação da extensão e padrão do esôfago de Barrett e diagnóstico de hérnia de hiato em pacientes submetidos à fundoplicatura há mais de 5 anos. Avaliou, também, o grau de desconforto e a segurança dos dois métodos endoscópicos.

3.2 Local de desenvolvimento do estudo

As atividades do presente estudo foram desenvolvidas no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC - FMUSP) com o apoio do Serviço de Cirurgia do Esôfago do HC-FMUSP.

3.3 Etapas de desenvolvimento do estudo

3.3.1 Seleção dos pacientes

Foram selecionados 22 pacientes, no período entre março e setembro de 2008, que fazem acompanhamento médico no Serviço de Cirurgia do Esôfago do HC-FMUSP, e que preenchiam os seguintes critérios:

Critérios de inclusão

- Paciente com idade = 18 anos;
- Esôfago de Barrett diagnosticado há mais de 5 anos;
- Tratamento prévio por fundoplicatura à Nissen há mais de 5 anos.

Critérios de exclusão

- Distúrbios de deglutição;
- Divertículo de Zenker;
- Obstruções, estenoses ou fístulas gastrointestinais conhecidas ou suspeitas;
- Cirurgias prévias de ressecção esôfago-gástricas;
- Diagnóstico prévio de neoplasia em esôfago de Barrett;
- Tratamento endoscópico prévio do esôfago de Barrett;
- Marcapasso cardíaco;
- Gravidez;
- Histórico de alergia a corantes;
- Impossibilidade de sedação endovenosa;
- Não concordância com o protocolo de pesquisa.

Os pacientes foram submetidos à entrevista clínica sendo pré selecionados aqueles que respeitavam os critérios acima citados. Foram incluídos na pesquisa apenas aqueles pacientes que, após apresentação do protocolo de estudo, concordaram espontaneamente em participar, e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (**Anexo 1**).

Todos os procedimentos desenvolvidos nos pacientes foram aprovados pela Comissão Ética Científica do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP em 21 de setembro de 2006 e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da FMUSP em 12 de março de 2008, sob o protocolo de pesquisa número 1312/06.

3.3.2 Realização dos exames

Os pacientes foram primeiramente submetidos à realização do exame com a cápsula endoscópica do esôfago e, no mesmo dia, foi realizada a endoscopia digestiva alta com cromoscopia esofágica. Os procedimentos foram realizados por médicos diferentes e desconhecedores dos resultados do outro exame.

3.3.2.1 Cápsula Endoscópica do Esôfago

3.3.2.1.1 Características do equipamento

O equipamento é composto basicamente por quatro componentes: uma cápsula endoscópica, 3 sensores para captar as imagens, um gravador de dados e uma estação de trabalho - um computador munido de um programa especial onde as imagens captadas são avaliadas.

A cápsula endoscópica do esôfago, PillCam ESO (Given Imaging, Yoqneam, Israel), é uma cápsula cilíndrica, medindo 26 mm de comprimento por 11 mm de diâmetro e pesa 3,7 g (**Figura 1**). Ela apresenta duas cúpulas ópticas convexas por onde são capturadas as imagens numa velocidade de 2 fotos por segundo de cada lado, perfazendo um total de 4 fotos por segundo. A parede esofágica é iluminada por *light-emitting diodes* (LEDs). A cápsula possui uma bateria interna com duração de 20 minutos, tempo total do exame.



Figura 1 – Cápsula endoscópica do esôfago

Assim que as fotos são capturadas, elas são transmitidas por radiofrequência para os sensores previamente fixados à parede tóraco-abdominal do paciente. Os sensores estão comunicados a um gravador de dados carregado pelo paciente em um cinto. Após o final do exame, o gravador de dados é conectado a estação de trabalho e as imagens capturadas são transferidas para o computador, estando prontas para serem avaliadas pelo médico (**Figura 2**). A cápsula é descartável, sendo excretada naturalmente.

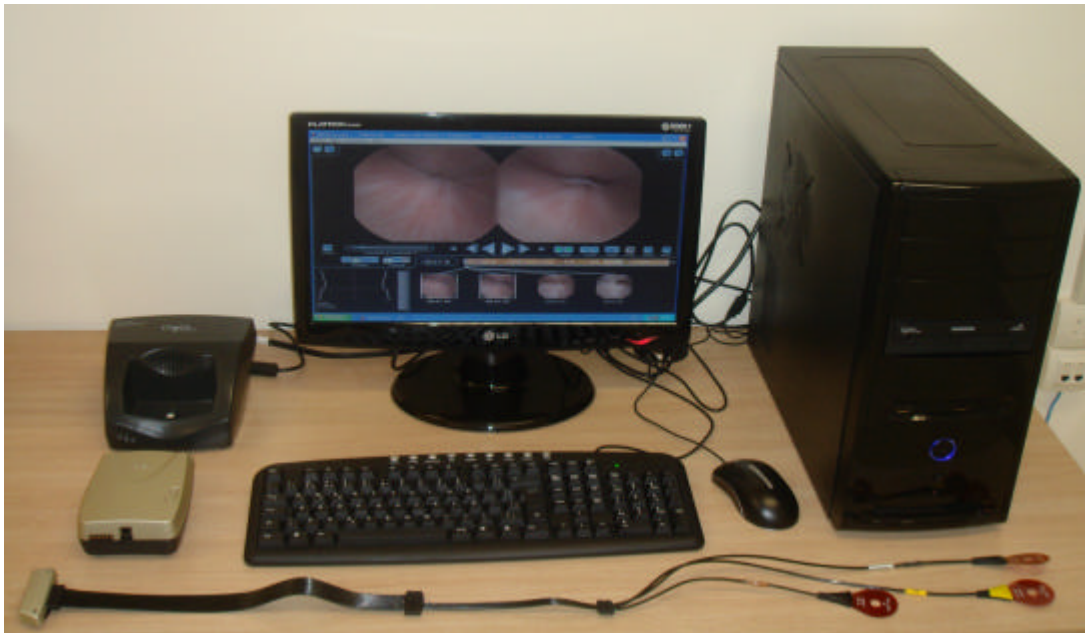


Figura 2 – Estação de trabalho, sensores e gravador de dados

3.3.2.1.2 Técnica do exame

Os pacientes permaneceram em jejum absoluto por 8 horas antes de realizar o exame da cápsula endoscópica do esôfago. Ao chegar ao serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HC - FMUSP, os pacientes foram levados até uma sala específica onde foram realizados os exames. Inicialmente foram fixados os três sensores em sua parede tóraco-abdominal (fúrcula esternal, apêndice xifóide e hipocôndrio esquerdo) e conectados ao gravador de dados. Posteriormente os pacientes foram instruídos a ingerir 100 ml de água, no intuito de remover as secreções que recobriam a mucosa esofágica. Então, os pacientes foram colocados em uma maca em decúbito dorsal e ingeriram a cápsula endoscópica com 10 ml de água. Após 2 minutos nesta posição, elevou-se a maca até 30° permanecendo assim por

mais 1 minuto e então foi inclinada até 60° permanecendo por mais 1 minuto e, finalmente, elevou-se até 90° mantendo-se o paciente sentado por 1 minuto, sendo permitido o paciente caminhar até completar os 20 minutos de exame.

Ao final, os sensores foram desconectados e o gravador de dados foi retirado dos pacientes, sendo então conectados a estação de trabalho para onde foram transferidas as imagens obtidas.

3.3.2.1.3 Leitura do exame

Todos os exames de cápsula endoscópica foram avaliados por um único médico, sem acesso aos resultados dos exames de endoscopia digestiva, e com grande experiência em cápsula endoscópica de intestino delgado.

A **Tabela 1** resume os dados avaliados pela CEE.

Tabela 1 – Dados avaliados pela cápsula endoscópica do esôfago

Dados avaliados	Resultados
Lesão suspeita de neoplasia esofágica	Presente ou ausente
Extensão do esôfago de Barrett	Longo ou curto
Padrão do esôfago de Barrett	Circunferencial, digitiforme ou misto
Hérnia de hiato	Presente ou ausente
Qualidade do preparo do esôfago	Bom, regular ou inadequado
Tempo de trânsito esofágico	Em segundos

3.3.2.2 Endoscopia digestiva alta

Todos os pacientes foram submetidos à endoscopia digestiva alta no mesmo dia em que realizaram o exame de cápsula endoscópica, sendo que a EDA foi sempre realizada posteriormente à CEE. Todos os exames foram realizados por endoscopista experiente e supervisionados por um único médico com grande experiência em esôfago de Barrett, ambos sem acesso aos resultados dos exames de CEE.

3.3.2.2.1 Preparo e anestesia

Os pacientes permaneceram por, no mínimo, 8 horas em jejum. Imediatamente antes da EDA os pacientes ingeriram 40 gotas de dimeticona diluídos em 20 ml de água.

Os pacientes foram posicionados em decúbito lateral esquerdo e monitorizados com oximetria de pulso. Sempre que a saturação de oxigênio

alcançou 92% ou menos, foi oferecido oxigênio suplementar via cateter nasal.

Foi utilizada anestesia tópica com lidocaína spray a 10%, tomando-se o cuidado para não ultrapassar a dose máxima de 5mg/kg, e sedação endovenosa com midazolan e citrato de fentanila na dose máxima de 6 mg e 40 mcg respectivamente. Quando necessário, foi complementada a sedação com propofol 1% até a dose máxima de 2mg/kg.

3.3.2.2 Técnica do exame

Todos os exames foram realizados com o Videoendoscópio Olympus, GIF V. Inicialmente foi efetuada a limpeza da mucosa esofágica com soro fisiológico a 0,9% e solução de N-acetilcisteína a 10%. Após 2 minutos, foi instilado azul de metileno a 0,5% no esôfago distal, corante absorvido pelas células epiteliais absorptivas do intestino delgado, auxiliando no diagnóstico do esôfago de Barrett. Foi então realizada a lavagem vigorosa do esôfago com água destilada no intuito de retirar o excesso de azul de metileno, 2 minutos após sua aplicação. Foi considerada positiva a coloração quando a mucosa permaneceu azul após a lavagem com água destilada.

Após a cromoscopia com azul de metileno, foram realizadas as biópsias nos quatro quadrantes, a cada 2 cm do esôfago de Barrett, e em áreas de lesões suspeitas (hipocoradas ou não coradas), quando detectadas. Os fragmentos das biópsias foram fixados em formol e encaminhados para análise anatomopatológica.

3.3.2.2.3 Dados avaliados pela EDA

A **Tabela 2** mostra os dados avaliados pela EDA.

Tabela 2 – Dados avaliados pela endoscopia digestiva alta

Dados avaliados	Resultados
Lesão suspeita de neoplasia esofágica	Presente ou ausente
Extensão do esôfago de Barrett	Longo ou curto
Padrão do esôfago de Barrett	Circunferencial, digitiforme ou misto
Hérnia de hiato	Presente ou ausente

3.3.3 Atividades realizadas após o término dos exames

Logo após a realização da EDA, foram anotados em um questionário, a dose da medicação utilizada, eventuais complicações, tempo gasto durante o exame e o tempo total, desde o início da sedação até a recuperação total do paciente.

Três dias após a realização dos exames, o questionário foi completado com perguntas que avaliaram o grau de desconforto dos pacientes em cada exame (**Anexo 2**).

3.4 Análise estatística dos dados

Na análise descritiva, foram calculadas frequências e percentuais para as variáveis categóricas, e, para as variáveis contínuas, a média, desvio padrão, mínimo e máximo.

Para comparar os resultados entre CEE e EDA foi calculada a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa, acurácia e o índice de concordância Kappa, e verificado se este foi significativamente maior que zero.

Para verificar se houve associação entre CEE e EDA quanto ao desconforto dos exames, foi calculado o teste exato de Fischer.

Foi utilizado um nível de significância de 5% (p -valor = 0,05).

5 RESULTADOS

Dos 22 pacientes submetidos aos exames de cápsula endoscópica do esôfago e endoscopia digestiva alta, três foram excluídos do estudo. Um deles por não apresentar esôfago de Barrett, outro por apresentar preparo esofágico inadequado impossibilitando a avaliação do órgão pela cápsula endoscópica do esôfago, e um terceiro pelo fato de apresentar subestenose no terço distal do esôfago ficando a cápsula impactada e, conseqüentemente, não foi possível o estudo do epitélio de Barrett distal à lesão.

Os dados referentes à qualidade do preparo do esôfago e tempo de trânsito esofágico da CEE, definido pelo intervalo entre a primeira imagem esofágica e primeira imagem gástrica capturadas pela cápsula, estão resumidos na **Tabela 3**.

Tabela 3 – Qualidade do preparo e tempo de trânsito esofágico da CEE

Qualidade do preparo esofágico	Total
Bom	14 (70%)
Regular	5 (25%)
Inadequado	1 (5%)
Tempo de trânsito esofágico (segundos)	
Média ± DP	383,8 ± 404,6
Mínimo – Máximo	2 – 1211

DP: desvio padrão

4.1 Características dos pacientes estudados

Dos 19 pacientes estudados, 11 (57,9%) eram do sexo masculino enquanto 8 (42,1%) eram do sexo feminino.

A idade dos pacientes variou entre 20 e 81 anos com média de 58,1 anos. Entre os homens, a média de idade foi de 61 anos (35 – 81 anos) e entre as mulheres foi de 54 anos (20 – 68 anos).

Os pacientes foram submetidos à fundoplicatura com tempo variando entre 5 e 26 anos, com média de 10,6 anos.

Os dados estão resumidos na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Características dos pacientes estudados

Características dos pacientes	Total
Sexo	
Masculino	11 (57,9%)
Feminino	8 (42,1%)
Idade (anos)	
Média ± DP	58,1 ± 14,6
Mínimo – Máximo	20 – 81
Tempo de fundoplicatura (anos)	
Média ± DP	10,6 ± 7,4
Mínimo – Máximo	5 – 26

DP: desvio padrão.

4.2 Avaliação comparativa da cápsula endoscópica do esôfago em relação à endoscopia digestiva alta com cromoscopia

4.2.1 Detecção de lesão suspeita de neoplasia esofágica

A comparação entre os dois métodos endoscópicos quanto a capacidade de detecção de lesão suspeita de neoplasia esofágica está demonstrada na **Tabela 5 e Figura 3**.

Tabela 5 – Lesão suspeita de neoplasia esofágica: CEE x EDA

Lesão suspeita de neoplasia esofágica		EDA		Total
		Não	Sim	
CEE	Não	14 (73,7%)	0 (0,0%)	14 (73,7%)
	Sim	4 (21,1%)	1 (5,3%)	5 (26,3%)
Total		18 (94,7%)	1 (5,3%)	19 (100%)
Sensibilidade				100%
Especificidade				78%
Valor Preditivo Positivo				20%
Valor Preditivo Negativo				100%
Razão de Verossimilhança Positiva				4,5
Razão de Verossimilhança Negativa				0,0
Acurácia				79%
Kappa (p-valor)				0,27 (0,043)

CEE: cápsula endoscópica do esôfago; EDA: endoscopia digestiva alta.

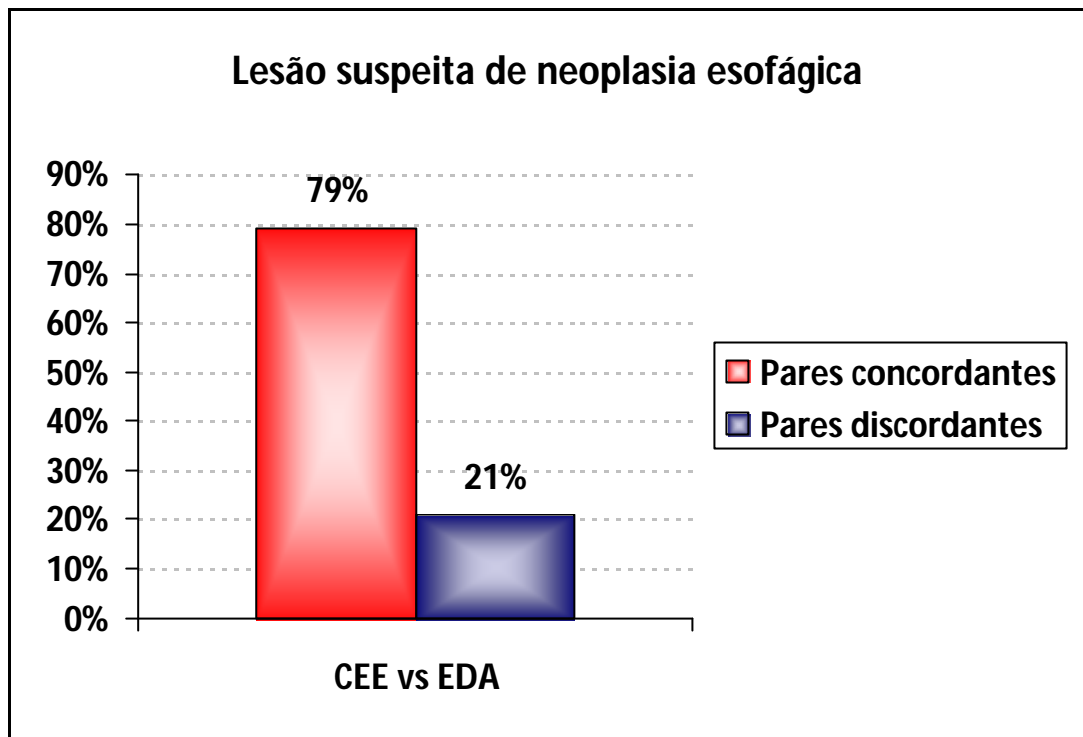


Figura 3 – Análise comparativa entre CEE e EDA quanto a detecção de lesão suspeita de neoplasia esofágica

A CEE apresentou sensibilidade de 100%, especificidade de 78 % e acurácia de 79% para detecção de lesão suspeita de neoplasia esofágica. Segundo o índice de Kappa (**Quadro 1**), a concordância entre CEE e EDA é razoável e estatisticamente significativa.

Quadro 1 – Interpretação do índice de Kappa

Valor de Kappa	Interpretação
< 0.00	Concordância pobre
0.00 – 0.20	Concordância fraca
0.21 – 0.40	Concordância razoável
0.41 – 0.60	Concordância moderada
0.61 – 0.80	Concordância substancial
0.81 – 1.00	Concordância quase perfeita

FONTE: Landis e Koch, 1977.

Considerando-se o resultado das biópsias esofágicas realizadas durante a EDA como padrão ouro para confirmação de neoplasia esofágica, obtivemos os seguintes resultados (**Tabelas 6 e 7**):

Tabela 6 – Neoplasia esofágica: CEE x Biópsia

Neoplasia Esofágica		Biópsia		Total
		Não	Sim	
CEE	Não	14 (73,7%)	0 (0,0%)	14 (73,7%)
	Sim	4 (21,1%)	1 (5,3%)	5 (26,3%)
Total		18 (94,7%)	1 (5,3%)	19 (100%)
Sensibilidade				100%
Especificidade				78%
Valor Preditivo Positivo				20%
Valor Preditivo Negativo				100%
Razão de Verossimilhança Positiva				4,5
Razão de Verossimilhança Negativa				0,0
Acurácia				79%
Kappa (p-valor)				0,27 (0,043)

CEE: cápsula endoscópica do esôfago.

Quando utilizadas as biópsias como padrão ouro para a detecção de neoplasia esofágica, a CEE apresentou sensibilidade, especificidade e acurácia de, respectivamente, 100%, 78 % e 79%.

A concordância entre CEE e biópsias é razoável e estatisticamente significativa.

Tabela 7 – Neoplasia esofágica: EDA x Biópsia

Neoplasia Esofágica		Biópsia		Total
		Não	Sim	
EDA	Não	18 (94,7%)	0 (0,0%)	18 (94,7%)
	Sim	0 (0,0%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)
Total		19 (94,7%)	1 (5,3%)	19 (100%)
Sensibilidade				100%
Especificidade				100%
Valor Preditivo Positivo				100%
Valor Preditivo Negativo				100%
Razão de Verossimilhança Positiva				-----
Razão de Verossimilhança Negativa				0,0
Acurácia				100%
Kappa (p-valor)				1,00 (0,000)

EDA: endoscopia digestiva alta.

A EDA apresentou sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 100%. Ou seja, os achados encontrados durante a EDA apresentaram perfeita concordância com os resultados da biópsia endoscópica.

4.2.2 Características morfológicas do esôfago de Barrett

4.2.2.1 Extensão do esôfago de Barrett

As **Tabelas 8 e 9** demonstram os resultados após avaliação comparativa entre a CEE e EDA quanto ao índice de acerto da CEE na avaliação da extensão do esôfago de Barrett.

Tabela 8 – Avaliação comparativa entre CEE e EDA quanto a detecção do esôfago de Barrett longo

Esôfago de Barrett		EDA		Total
Longo		Não	Sim	
CEE	Não	2 (10,5%)	1 (5,3%)	3 (15,8%)
	Sim	1 (5,3%)	15 (78,9%)	16 (84,2%)
Total		3 (15,8%)	16 (84,2%)	19 (100%)
Sensibilidade				94%
Especificidade				67%
Valor Preditivo Positivo				94%
Valor Preditivo Negativo				67%
Razão de Verossimilhança Positiva				2,81
Razão de Verossimilhança Negativa				0,09
Acurácia				89%
Kappa (p-valor)				0,60 (0,004)

CEE: cápsula endoscópica do esôfago; EDA: endoscopia digestiva alta.

Tabela 9 – Avaliação comparativa entre CEE e EDA quanto a detecção do esôfago de Barrett curto

Esôfago de Barrett		EDA		Total
Curto		Não	Sim	
CEE	Não	15 (78,9%)	1 (5,3%)	16 (84,2%)
	Sim	1 (5,3%)	2 (10,5%)	3 (15,8%)
Total		16 (84,2%)	3 (15,8%)	19 (100%)
Sensibilidade				67%
Especificidade				94%
Valor Preditivo Positivo				67%
Valor Preditivo Negativo				94%
Razão de Verossimilhança Positiva				10,67
Razão de Verossimilhança Negativa				0,36
Acurácia				89%
Kappa (p-valor)				0,60 (0,004)

CEE: cápsula endoscópica do esôfago; EDA: endoscopia digestiva alta.

Quanto à classificação da extensão do EB em longo ou curto a CEE apresentou acurácia de 89% e concordância moderada com a EDA. A concordância é significativa entre os métodos.

4.2.2.2 Padrão do esôfago de Barrett

A avaliação comparativa entre a CEE e a EDA quanto ao padrão do esôfago de Barrett está explicitado nas **Tabelas 10, 11 e 12**.

As **Figuras 4 a 12** exemplificam os diferentes padrões do EB vistos pela CEE e EDA sem e com cromoscopia com azul de metileno.



Figura 4 – CEE: esôfago de Barrett digitiforme



Figura 5 – EDA: esôfago de Barrett digitiforme

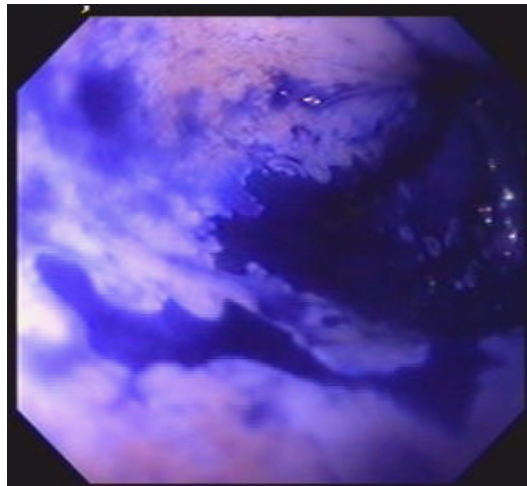


Figura 6 – EDA com cromoscopia com azul de metileno: EB digitiforme

Tabela 10 – Avaliação comparativa entre CEE e EDA quanto a detecção do esôfago de Barrett – padrão digitiforme

Esôfago de Barrett		EDA		Total
Digitiforme		Não	Sim	
CEE	Não	12 (63,2%)	2 (10,5%)	14 (73,7%)
	Sim	3 (15,8%)	2 (10,5%)	5 (26,3%)
Total		15 (78,9%)	4 (21,1%)	19 (100%)
Sensibilidade				50%
Especificidade				80%
Valor Preditivo Positivo				40%
Valor Preditivo Negativo				86%
Razão de Verossimilhança Positiva				2,50
Razão de Verossimilhança Negativa				0,63
Acurácia				74%
Kappa (p-valor)				0,28 (0,113)

CEE: cápsula endoscópica do esôfago; EDA: endoscopia digestiva alta.

Nos casos de esôfago de Barrett digitiforme, a CEE demonstrou valor preditivo positivo (VPP) de 40%, valor preditivo negativo (VPN) de 86% e acurácia de 74%.

A concordância entre a CEE e EDA foi razoável, porém não é estatisticamente significativa.

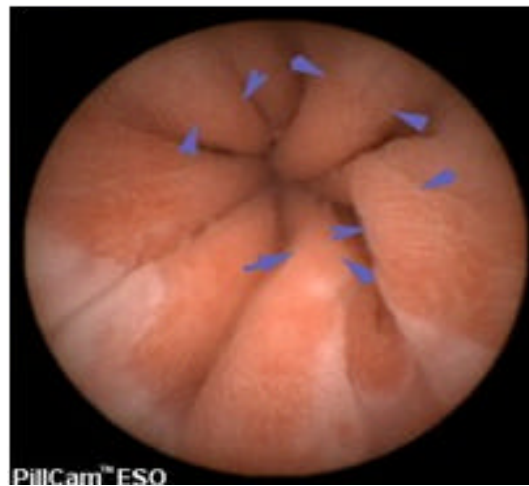


Figura 7 – CEE: esôfago de Barrett circunferencial

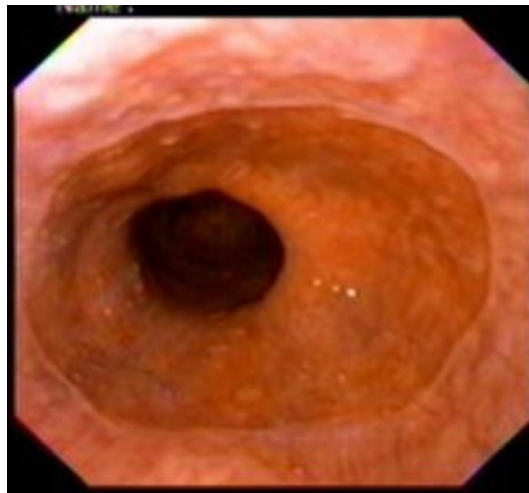


Figura 8 – EDA: esôfago de Barrett circunferencial

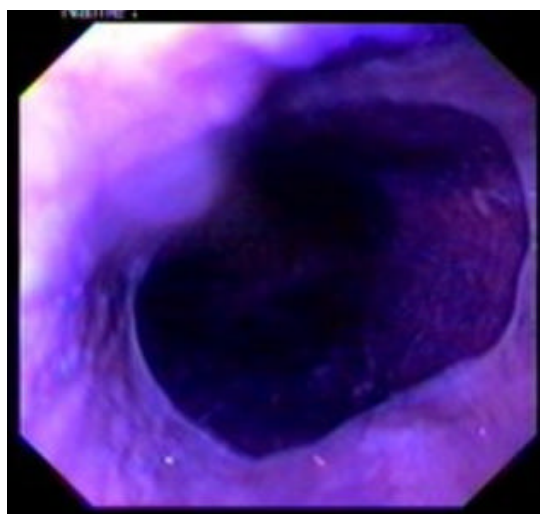


Figura 9 – EDA com cromoscopia com azul de metileno: EB circunferencial

Tabela 11 – Avaliação comparativa entre CEE e EDA quanto a detecção do esôfago de Barrett – padrão circunferencial

Esôfago de Barrett		EDA		Total
		Não	Sim	
CEE	Não	10 (52,6%)	2 (10,5%)	12 (63,2%)
	Sim	2 (10,5%)	5 (26,3%)	7 (36,8%)
Total		12 (63,2%)	7 (36,8%)	19 (100%)
Sensibilidade				71%
Especificidade				83%
Valor Preditivo Positivo				71%
Valor Preditivo Negativo				83%
Razão de Verossimilhança Positiva				4,29
Razão de Verossimilhança Negativa				0,34
Acurácia				79%
Kappa (p-valor)				0,55 (0,008)

CEE: cápsula endoscópica do esôfago; EDA: endoscopia digestiva alta.

Quando avaliado o EB circunferencial, a CEE obteve VPP, VPN e acurácia de, respectivamente, 71%, 83% e 79%.

A concordância entre CEE e EDA foi moderada e estatisticamente significativa.



Figura 10 – CEE: esôfago de Barrett misto

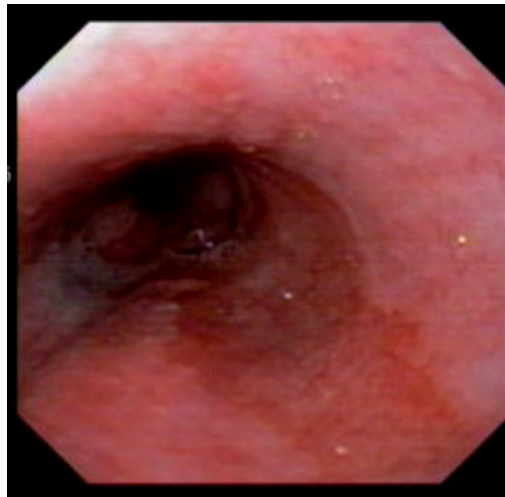


Figura 11 – EDA: esôfago de Barrett misto

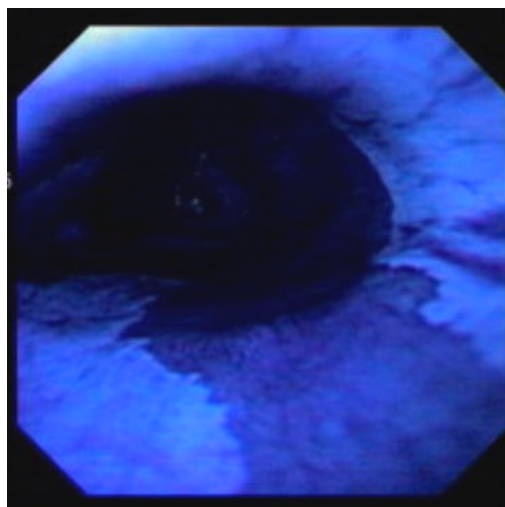


Figura 12 – EDA com cromoscopia com azul de metileno – EB misto

Tabela 12 – Avaliação comparativa entre CEE e EDA quanto a detecção do esôfago de Barrett – padrão misto

Esôfago de Barrett		EDA		Total
		Não	Sim	
CEE	Não	9 (47,4%)	3 (15,8%)	12 (63,2%)
	Sim	2 (10,5%)	5 (26,3%)	7 (36,8%)
Total		11 (57,9%)	8 (42,1%)	19 (100%)
Sensibilidade				63%
Especificidade				82%
Valor Preditivo Positivo				71%
Valor Preditivo Negativo				75%
Razão de Verossimilhança Positiva				3,44
Razão de Verossimilhança Negativa				0,46
Acurácia				74%
Kappa (p-valor)				0,45 (0,024)

CEE: cápsula endoscópica do esôfago; EDA: endoscopia digestiva alta.

A CEE apresentou VPP de 71%, VPN de 75% e acurácia de 74%.

A concordância entre os dois métodos é moderada e significativa.

4.3 Hérnia de hiato

Dos 19 pacientes estudados, a CEE identificou quatro pacientes com hérnia hiatal enquanto a EDA diagnosticou sete (**Figura 13**).

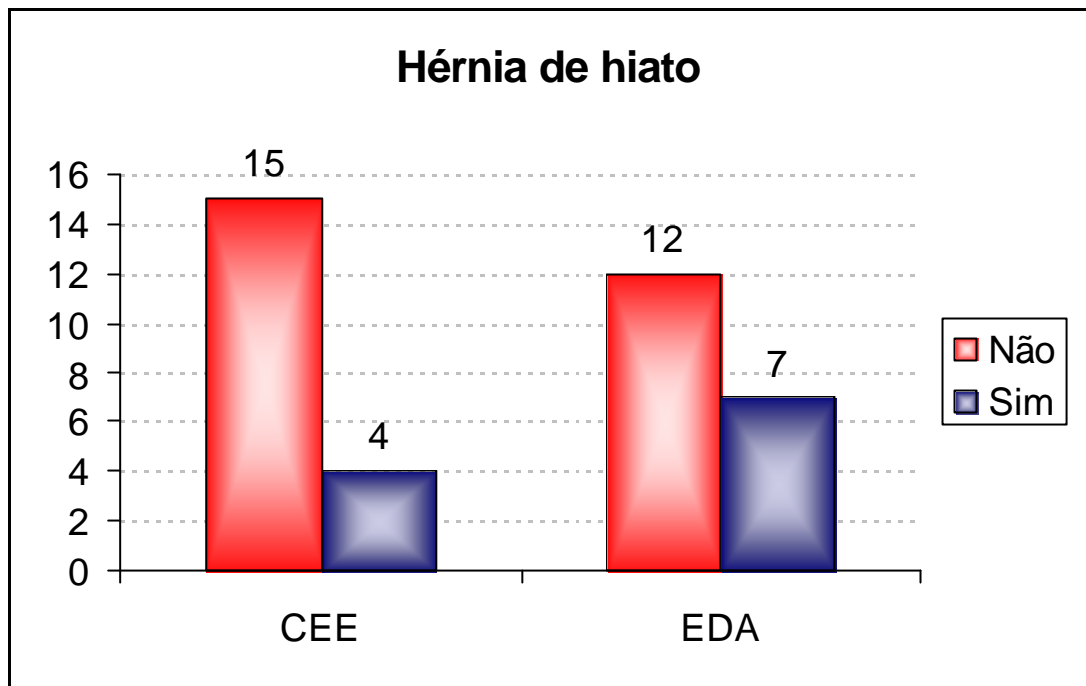


Figura 13 – Número de casos de hérnia hiatal detectados pela CEE e EDA

As **Figuras 14 e 15** demonstram um caso de hérnia de hiato identificado pela CEE e EDA, enquanto a tabela 13 demonstra a avaliação comparativa entre os dois métodos para este fim.

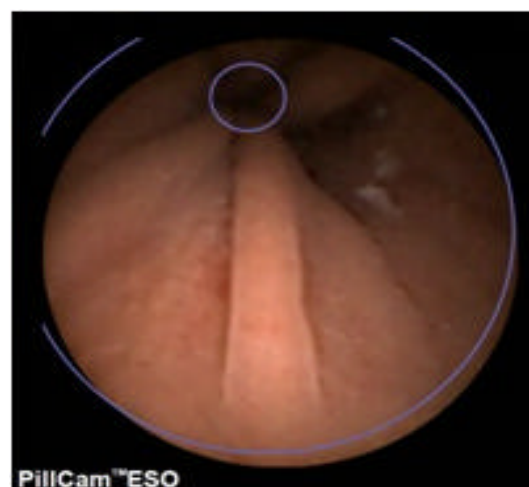


Figura 14 – CEE: hérnia de hiato

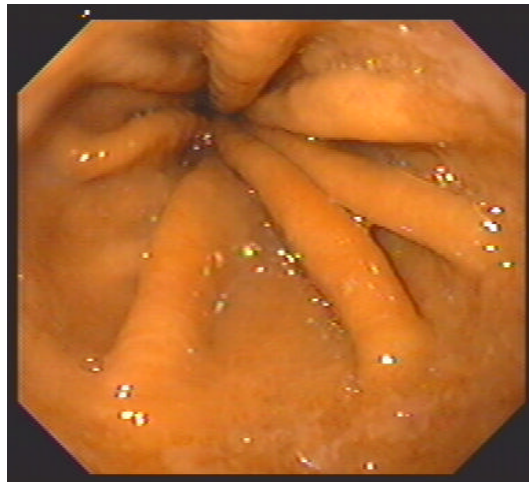


Figura 15 – EDA: hérnia de hiato

Tabela 13 – Avaliação comparativa entre CEE e EDA quanto a detecção de hérnia de hiato

Hérnia de hiato		EDA		Total
		Não	Sim	
CEE	Não	11 (57,9%)	4 (21,1%)	15 (78,9%)
	Sim	1 (5,3%)	3 (15,8%)	4 (21,1%)
Total		12 (63,2%)	7 (36,8%)	19 (100%)
Sensibilidade				43%
Especificidade				92%
Valor Preditivo Positivo				75%
Valor Preditivo Negativo				73%
Razão de Verossimilhança Positiva				5,14
Razão de Verossimilhança Negativa				0,62
Acurácia				74%
Kappa (p-valor)				0,38 (0,037)

CEE: cápsula endoscópica do esôfago; EDA: endoscopia digestiva alta.

Quanto à detecção de hérnia de hiato, a CEE apresentou sensibilidade, especificidade e acurácia de, respectivamente, 43%, 92% e 74%.

A concordância entre a CEE e EDA é razoável e estatisticamente significativa.

4.4 Desconforto do paciente

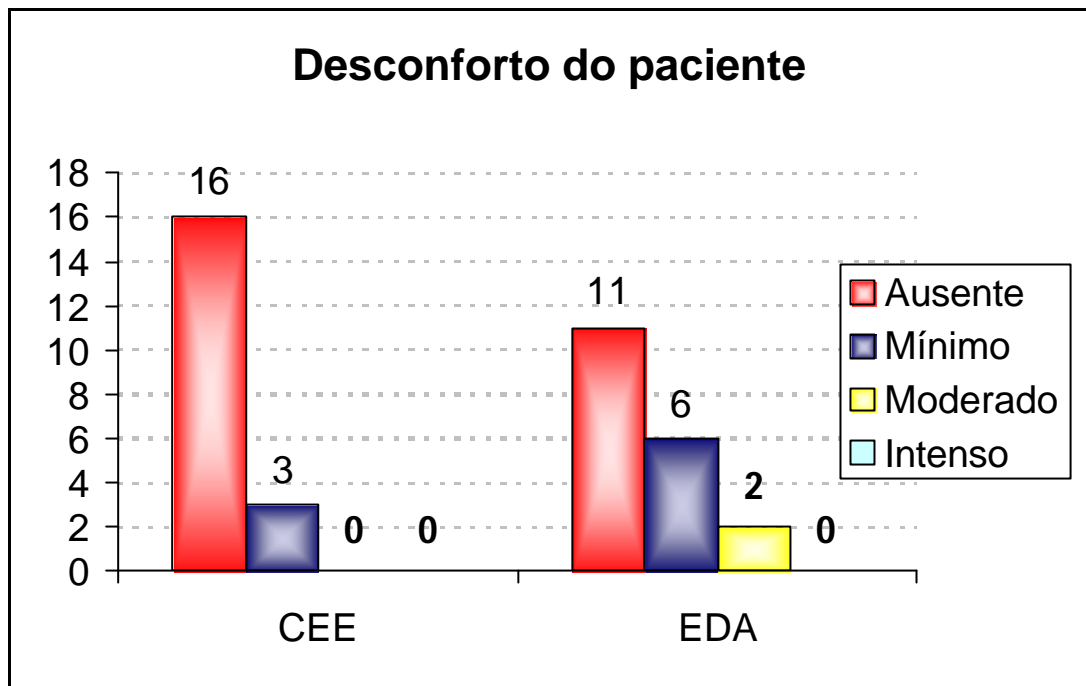
De acordo com o questionário aplicado, após a realização dos exames, os pacientes foram indagados quanto ao grau de desconforto em cada modalidade de exame endoscópico. Os resultados estão resumidos na

Tabela 14 e Figura 16.

Tabela 14 – Desconforto do paciente aos exames de CEE e EDA

Desconforto dos pacientes	Total
CEE: Dificuldade para deglutir	
Ausente	16 (84,2%)
Mínimo	3 (15,8%)
Moderado	0 (0%)
Intenso	0 (0%)
CEE: Desconforto durante exame	
Ausente	19 (100%)
Mínimo	0 (0%)
Moderado	0 (0%)
Intenso	0 (0%)
CEE: Dificuldade para eliminar	
Ausente	19 (100%)
Mínimo	0 (0%)
Moderado	0 (0%)
Intenso	0 (0%)
EDA: Desconforto durante exame	
Ausente	11 (57,9%)
Mínimo	6 (31,6%)
Moderado	2 (10,5%)
Intenso	0 (0%)

CEE: cápsula endoscópica do esôfago; EDA: endoscopia digestiva alta.



p valor pelo teste exato de Fischer = 0,186.

Figura 16 – Desconforto do paciente aos exames de CEE e EDA

Após estudo comparativo entre os dois métodos, a CEE apresentou menor percentual de pacientes que relataram algum grau de desconforto durante o exame, porém não houve diferença estatisticamente significativa.

4.5 Segurança

Não foi relatada nenhuma complicação durante a realização da cápsula endoscópica de esôfago e da endoscopia digestiva alta, nos 19 pacientes estudados.

6 DISCUSSÃO

A DRGE e suas complicações, como o esôfago de Barrett, são problemas de saúde pública bastante comuns e em franco crescimento nos países desenvolvidos. A principal importância clínica do EB reside no fato de ser condição predisponente ao adenocarcinoma de esôfago, cuja incidência tem aumentado substancialmente nos Estados Unidos, Europa ocidental, Austrália e outros países desenvolvidos nas últimas quatro décadas (Holmes e Vaughan, 2007; Brown et al., 2008). Há também uma inquietante evidência de aumento na incidência do adenocarcinoma esofágico em algumas populações asiáticas, como as de Singapura (Fernandes et al., 2006), Japão (Shibata et al., 2008) e Iran (Haghdoust et al., 2008), locais onde anteriormente a doença era incomum.

Sabe-se também que, uma vez portador de EB, o paciente sempre terá risco aumentado de desenvolver adenocarcinoma do esôfago. Diversos estudos já demonstraram que tanto o tratamento clínico com o uso de inibidores da bomba de prótons, quanto o tratamento cirúrgico através da funduplicatura, não são capazes de evitar a progressão do epitélio de Barrett para adenocarcinoma (Corey et al., 2003; Shaheen e Richeter, 2009; Gatenby et al., 2009).

Assim, a vigilância endoscópica dos portadores de EB é fundamental para a detecção precoce do adenocarcinoma esofágico. Vários estudos compararam o adenocarcinoma esofágico diagnosticado em pacientes que

pertenciam a programas de vigilância endoscópica do EB com aqueles que não pertenciam a estes programas. Os pacientes que faziam vigilância endoscópica tiveram seus tumores diagnosticados em estágios mais precoces e, geralmente, obtiveram melhora significativa da sobrevida (Rubenstein et al., 2008; Wang e Sampliner, 2008; Cooper et al., 2009).

Atualmente, o método considerado padrão ouro para acompanhamento de pacientes portadores de esôfago de Barrett é a endoscopia digestiva alta associada a biópsias seriadas nos quatro quadrantes, a cada 1-2 cm e, se presente, das áreas de irregularidade da mucosa (Spechler, 2002). Metaplasia intestinal especializada é histologicamente confirmada em apenas cerca de 40% dos casos com o método de biópsia convencional (Kim et al., 1994). Levine et al. (1993) defende uma estratégia mais rigorosa, com realização de mais de 30 biópsias por exame para melhorar a vigilância e diminuir as chances de lesões malignas não serem identificadas. Porém, sabe-se que tais lesões são frequentemente invisíveis à endoscopia convencional e erros diagnósticos são possíveis.

Na tentativa de facilitar a identificação do epitélio de Barrett e, principalmente, de áreas de neoplasia intra-epitelial e carcinoma precoce, várias técnicas vêm sendo estudadas como a cromoendoscopia convencional e óptica. A cromoendoscopia convencional pode ser feita utilizando solução de Lugol, azul de metileno, Indigo-Carmin entre outros. Um dos mais estudados é o azul de metileno, corante vital que é absorvido ativamente pelas células contendo metaplasia intestinal (Canto et al., 2002).

Alguns estudos mostraram que a EDA associada à cromoscopia com azul de metileno aumentam a taxa de detecção de neoplasia precoce no EB além de reduzir a quantidade de biópsias necessárias, quando comparada à endoscopia convencional com biópsias randomizadas (Canto et al., 2000; Gossner et al., 2006). Entretanto, recentes estudos não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre as duas técnicas (Ormeci et al., 2008; Ngamruengphong et al., 2009). Possíveis razões para resultados tão discrepantes podem ser, entre outros, por diferença de técnica e experiência do médico (Canto, 2005).

A cromoscopia óptica pode ser realizada através de sistema de banda curta (NBI™ - Olympus) e multibanda (FICE-MBI™ - Fujinon / iScan™ - Pentax). Entre eles, um dos mais utilizados é o sistema NBI (narrow-band imaging), método desenvolvido por Gono e colaboradores em 1999, que consiste em um sistema envolvendo a endoscopia de alta resolução que estreita as faixas de luz verde e vermelha, aumentando a contribuição da luz azul (Gono et al., 2004). Esta luz azul melhora a visualização dos padrões de superfície da mucosa e vascular e aumenta a detecção de vasos sanguíneos anormais presentes em áreas de displasia (Sharma et al., 2006; Wolfsen, 2009).

O custo, invasibilidade, desconforto, necessidade de sedação e de abstenção do trabalho com o exame de endoscopia digestiva alta são potenciais obstáculos para seu uso em larga escala (Eliakim et al., 2005; Sharma et al., 2005). A necessidade de um exame menos invasivo, seguro e

confiável despertou grande interesse no estudo da cápsula endoscópica do esôfago como ferramenta de estudo do órgão (Bhardwaj et al., 2009).

A cápsula endoscópica revolucionou o estudo do trato gastrointestinal e, atualmente, é considerada por muitos como exame de primeira linha para o diagnóstico de doenças do intestino delgado (Keuchel e Hagenmuller, 2005; Eliakim, 2006). A cápsula endoscópica de intestino delgado mostrou-se ineficaz para avaliação de patologias esofágicas, principalmente pelo curto tempo de trânsito esofágico, baixa frequência de fotos (2 por segundo) e câmera única (Eliakim et al., 2004). A cápsula endoscópica do esôfago, que contém 2 câmeras fotográficas e velocidade de 4 ou 14 fotos por segundo, foi desenvolvida para superar estas limitações. Resultados preliminares indicaram que a CEE é um método sensível e específico para avaliação de patologias esofágicas em pacientes com sintomas de DRGE.

Em estudo piloto realizado com 17 pacientes, a CEE apresentou acurácia e valor preditivo positivo de 92% e valor preditivo negativo de 100% para detecção de qualquer patologia esofágica, quando comparada à endoscopia digestiva alta convencional (Eliakim et al., 2004). No ano seguinte, um estudo multicêntrico internacional com 106 pacientes (93 com DRGE e 13 com EB) comparou a CEE com endoscopia convencional. A CEE apresentou sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para diagnóstico de EB de, respectivamente, 97%, 99%, 97% e 99%, e para esofagite erosiva de 89%, 99%, 97% e 94%. Todos os pacientes preferiram a CEE à EDA e não houve eventos adversos relacionados à CEE (Eliakim et al., 2005).

Apesar dos estudos iniciais sobre a CEE terem mostrado alta acurácia diagnóstica, estudos subseqüentes obtiveram apenas moderada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de desordens esofágicas (Lin et al., 2007; Sharma et al., 2008). Recente metanálise demonstrou que a CEE apresenta moderada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de EB em portadores de DRGE (Bhardwaj et al., 2009).

No entanto, não existem trabalhos na literatura que comparem a CEE e EDA quanto ao estudo das características do esôfago de Barrett e rastreamento de lesões suspeitas de neoplasia, em portadores de EB previamente submetidos à funduplicatura. Em nosso estudo, os resultados obtidos com a CEE foram comparados à endoscopia digestiva alta com cromoscopia com azul de metileno, por ser um método mais compatível com a realidade do nosso país, já que poucos serviços de endoscopia brasileiros e sul-americanos dispõem de videoendoscópio com NBI.

A média do tempo de trânsito esofágico obtida foi de 383,8 segundos (2 – 1211 s), sendo maior que a maioria dos estudos já realizados (Eliakim et al., 2005; Lin et al., 2007; Galmiche et al., 2008). Acreditamos que a causa está na funduplicatura prévia, porém não podemos afirmar que o maior tempo de trânsito esofágico necessariamente implica em melhor visualização da transição esôfago-gástrica.

No presente estudo, a CEE apresentou sensibilidade e valor preditivo negativo de 100% para detecção de lesão suspeita de neoplasia esofágica, quando comparada à EDA com cromoscopia com azul de metileno. Na intenção de certificarmos-nos de que não houve algum caso de neoplasia

esofágica precoce que não havia sido identificado pela CEE ou pela EDA com cromoscopia, optamos por comparar os resultados obtidos com os dois métodos, com o resultado das biópsias endoscópicas. Houve apenas 01 caso de neoplasia confirmado, sendo que este correspondeu ao único caso identificado pela EDA e foi também um dos cinco casos suspeitados pela CEE. Assim, apesar da CEE ter apresentado menor especificidade que a EDA, ela obteve excelentes resultados quanto a sensibilidade e valor preditivo negativo, índices mais importantes para um exame de rastreamento. Devido ao pequeno número de pacientes envolvidos e de casos positivos identificados, não se pode afirmar que a CEE pode substituir a EDA no rastreamento destas lesões, sendo esperados novos estudos, com maior número de casos.

Apesar dos estudos realizados até o momento normalmente não avaliam a capacidade da CEE em identificar características do epitélio de Barrett, como sua extensão e padrão de acometimento, neste estudo optou-se por avaliar tais características por acreditarmos que essas podem servir como medidas indiretas de avaliação da CEE quanto a capacidade de rastrear e fazer seguimento de pacientes portadores do EB.

Quando avaliada a capacidade da CEE de identificar a extensão do esôfago de Barrett e classificá-lo em longo ou curto, ela apresentou uma acurácia de 89% com maior sensibilidade e valor preditivo positivo nos casos de EB longo (94% em ambos) do que quando se tratou de EB curto (67% em ambos).

No que diz respeito a correta identificação do padrão do esôfago de Barrett, a CEE apresentou resultados modestos. Quando foram avaliados pacientes portadores de EB circunferencial e misto, o índice Kappa de concordância entre os métodos foi moderado e estatisticamente significativo (p-valor de 0,008 e 0,024, respectivamente). Já quando se tratou de casos de EB digitiforme, a concordância foi apenas razoável e sem significância estatística (p-valor = 0,113).

A CEE, quando comparada a EDA, apresentou sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, respectivamente de 43%, 92%, 75% e 73%, para identificação de hérnia de hiato. Assim, como já demonstrado anteriormente por Sharma et al. (2008), a CEE não se mostrou um bom método para este fim.

Há alguns fatores que podem explicar os resultados modestos da CEE quanto a capacidade de identificar a extensão e padrão do esôfago de Barrett, e a presença de hérnia hiatal. O exame é feito de forma passiva, não permitindo o retorno da cápsula para realização de novas fotografias em melhor ângulo, por exemplo. Apesar do prolongado tempo de trânsito esofágico, é comum oferecer um limitado número de imagens em que a junção esofagogástrica pode ser visualizada completamente. O tradicional protocolo de ingestão utilizado pode ser, em parte, responsável pelos resultados obtidos. Um novo protocolo de ingestão, conhecido como protocolo de ingestão simplificado, no qual o paciente engole a cápsula em decúbito lateral direito e toma pequenos goles (15ml cada), a cada 30 segundos, parece permitir melhor visualização da transição esofagogástrica,

como demonstrado por De Jonge et al. (2008). Além disso, Ramirez et al. (2005) demonstraram a factibilidade, segurança e economia de utilizar fios para amarrar a cápsula endoscópica e assim permitir controle sob os movimentos da cápsula, além da possibilidade de utilização da mesma cápsula por vários pacientes, após adequada desinfecção. Posteriormente, quando avaliada a capacidade de rastreamento do EB, este mesmo método apresentou aceitáveis sensibilidade e especificidade para o diagnóstico visual do EB, quando comparado a EDA, e comparação favorável quando a histologia foi utilizada como critério padrão (Ramirez et al., 2008)

Quanto ao grau de desconforto dos exames, 3 dos 19 pacientes referiram mínimo desconforto durante a deglutição da cápsula e nenhum deles referiu desconforto durante o exame ou para eliminação da cápsula. Por outro lado, mínimo e moderado desconforto foram relatados, respectivamente, por 6 e 2 pacientes durante a EDA. Apesar da CEE ter causado desconforto em menor número de pacientes e em menor intensidade, a diferença não foi estatisticamente significativa. De qualquer maneira, os resultados encontrados condizem com o encontrado na grande maioria dos estudos já realizados, como o de Eliakim et al. (2005) em que todos os 106 pacientes preferiram a CEE à EDA, e em recente metanálise realizada por Bhardwaj et al. (2009) que demonstrou altas taxas de preferência dos pacientes pela CEE sobre a EDA.

Houve um caso de impactação esofágica da CEE em um paciente portador de estenose esofágica prévia. Este foi considerado um caso de falha de seleção, sendo, portanto, excluído do trabalho. Dentre os 19

pacientes efetivamente estudados, não houve nenhum caso de complicação durante os dois métodos endoscópicos. A CEE mostrou-se um método seguro, acompanhando os resultados já encontrados anteriormente, como demonstrado na metanálise realizada por Bhardwaj et al. (2009).

Algumas limitações do presente estudo devem ser consideradas. A CEE utilizada pertence a primeira geração de cápsulas (PillCam ESO), que realiza 4 fotos por segundo. É possível que a utilização de cápsulas endoscópicas mais modernas, como a PillCam ESO 2, possa melhorar os resultados obtidos. A PillCam ESO 2 possui as mesmas dimensões da versão anterior, porém oferece quase o dobro do campo de visão, aumento de 50% na profundidade de visão, capacidade de realizar 14 fotos por segundo, controle de iluminação automático, permitindo melhor qualidade de imagem, além de permitir visualização em tempo real das imagens obtidas durante o exame. Além disso, os resultados da CEE foram avaliados por um único investigador. Lai et al. (2006) demonstrou que há moderada discrepância entre observadores na interpretação de exames de cápsula endoscópica de intestino delgado.

Um fator limitante da CEE que não pode deixar de ser mencionado, é a sua incapacidade, até o momento, de obtenção de material para avaliação anatomopatológica, necessitando sempre da complementação com EDA e biópsias nos casos de lesão suspeita de neoplasia. É provável que em um futuro próximo, a cápsula endoscópica seja telecomandada pelo examinador e possibilite aquisição de material de sítios suspeitos para estudo anatomopatológico. Porém, até que isso se torne realidade, a intenção do

estudo da CEE na vigilância do esôfago de Barrett não é de substituir a EDA, mas sim de servir como opção nos casos em que a endoscopia convencional não pode ser realizada.

As vantagens da CEE sobre a EDA convencional como a conveniência, tolerabilidade, mínimo tempo de trabalho perdido, segurança, possibilidade do procedimento ser realizado sem a presença do médico, entre outros, são inegáveis. Entretanto, apesar destas vantagens torná-la bastante atrativa, atualmente ela não pode ser recomendada como exame de primeira escolha para vigilância do esôfago de Barrett. Por outro lado, acreditamos que ela pode ser bastante útil para pacientes que possuem alguma contra-indicação ou que simplesmente se negam a realizar a endoscopia digestiva alta convencional.

7 CONCLUSÕES

Quando comparada à endoscopia digestiva alta associada a cromoscopia com azul de metileno, a cápsula endoscópica do esôfago apresentou-se como um bom exame para detecção de lesão suspeita de neoplasia esofágica.

A cápsula endoscópica do esôfago apresentou capacidade razoável de avaliação da extensão do esôfago de Barrett quando comparada à endoscopia digestiva alta associada a cromoscopia com azul de metileno. Quanto à identificação do padrão do esôfago de Barrett, a cápsula endoscópica do esôfago apresentou capacidade razoável nos casos de EB circunferencial e misto, e insatisfatório quando se tratou de EB digitiforme.

A cápsula endoscópica do esôfago não se mostrou um bom método para identificação de hérnia de hiato.

Não houve diferença significativa de desconforto entre a cápsula endoscópica do esôfago e a endoscopia digestiva alta.

Os dois métodos endoscópicos avaliados mostraram-se seguros.

8 ANEXOS

Anexo 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****I - Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal**

1. NOME DO PACIENTE.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ? F ?
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO:..... CIDADE.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ? F ?
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº..... APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - Dados sobre a pesquisa científica

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação comparativa do epitélio do esôfago de barrett através da cápsula endoscópica do esôfago e endoscopia convencional.
2. PESQUISADOR: Thiago Alonso Domingos
CARGO/FUNÇÃO: Estagiário do Serviço de Endoscopia Digestiva do HC-FMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 126961
UNIDADE DO HCFMUSP: Setor de Endoscopia
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
SEM RISCO ? RISCO MÍNIMO ? RISCO MÉDIO ?
RISCO BAIXO X? RISCO MAIOR ?
(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 18 meses

III - Registro das explicações do pesquisador ao paciente ou seu representante legal sobre a pesquisa consignando:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

- Avaliar a qualidade das imagens obtidas pela cápsula endoscópica (uma máquina fotográfica miniaturizada, colocada sob a forma e tamanho de um comprimido que permite obter fotografias) e da endoscopia no acompanhamento dos pacientes com esôfago de Barrett (esôfago inflamado pelo refluxo) que foram submetidos à cirurgia contra o refluxo há 5 anos ou mais.

- comparar as complicações de cada exame

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

- Será realizado o exame com a cápsula endoscópica (máquina fotográfica miniaturizada) fazendo uma seqüência de fotografias do esôfago e em seguida a endoscopia digestiva com coleta de biópsias.

3. Desconfortos e riscos esperados

- Dor na barriga causada pelo ar colocado no estômago durante a endoscopia.

- A cápsula pode ficar parada em algum lugar do intestino, caso haja estreitamento (afilamento) ou obstrução do intestino (local por onde passa a comida, que é o mesmo local por onde passa a cápsula endoscópica).

4. Benefícios que poderão ser obtidos

- Comparando a imagem do exame de endoscopia convencional com as fotografias obtidas pela cápsula, pode-se definir se a qualidade das imagens são iguais, em no caso de serem, poder vir a substituir o exame convencional pela cápsula. É importante lembrar que todo o paciente que têm o esôfago de barrett, faz exames anuais, sendo submetidos a anestesia, como a cápsula não envolve sedação, pode vir a ser o exame de escolha.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

- Atualmente o exame endoscópico não têm outro procedimento alternativo para olhar a parte de dentro do esôfago, portanto a cápsula é o exame alternativo. Métodos como endoscopia por ressonância magnética (técnica de radiologia avançada) não está disponível no mercado mundial.

- O paciente será acompanhado nos ambulatórios de Gastroenterologia Clínica, Cirurgia do Aparelho Digestivo e Serviço de Endoscopia Digestiva do HCFMUSP podendo ter um melhor controle de sua doença e de seu tratamento.

IV - Esclarecimentos dados pelo pesquisador sobre garantias do sujeito da pesquisa consignando:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Você terá acesso a qualquer momento a todas as informações relacionadas ao estudo, tendo os médicos e responsáveis pela pesquisa a disponibilidade de atender e orientar a respeito de todas as etapas que estão sendo realizadas e de seus resultados.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência. Sua participação nesse estudo é voluntária. A qualquer momento seu consentimento poderá ser retirado. Não haverá qualquer prejuízo para o seu tratamento neste serviço. Caso escolha pela não continuidade, esta não precisa ser justificada.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Todos os dados referentes a você e seu tratamento são confidenciais. Somente o médico e sua equipe sabem que você está participando deste estudo. Se o estudo for colocado na revista, você não será identificado pelo nome.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Os recursos do Hospital das Clínicas (HC) estarão disponíveis para qualquer assistência a sua saúde por problemas relacionados a endoscopia e a cápsula endoscópica do esôfago, devendo entrar em contato com o serviço de endoscopia do pronto socorro do HC e tirar suas dúvidas com o médico pesquisador.

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa. Não se aplica.

V. Informações de nomes, endereços e telefones dos responsáveis pelo acompanhamento da pesquisa, para contato em caso de intercorrências clínicas e reações adversas.

Dr Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura: 8326-8026

Dr Thiago Alonso Domingos: 8325-7345

Ambulatório de Endoscopia: 3069-7579

PS endoscopia: 3069-7175

VI. Observações complementares.

Projeto detalhado em anexo

VII - Consentimento pós-esclarecido

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de .

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo 2 – Dados coletados após a realização dos exames**CÁPSULA ENDOSCÓPICA**

1. Dificuldade para deglutir a cápsula:
 - 0: fácil de deglutir, semelhante à outras cápsulas
 - 1: mínima dificuldade para deglutir
 - 2: moderada dificuldade para deglutir
 - 3: intensa dificuldade para deglutir

2. Desconforto durante o tempo de trânsito esofágico:
 - 0: ausente
 - 1: mínimo desconforto
 - 2: moderado desconforto
 - 3: intenso desconforto

3. Dificuldade para eliminar a cápsula :
 - 0: ausente
 - 1: mínima dificuldade
 - 2: moderada dificuldade
 - 3: intensa dificuldade/retenção

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

1. Sedação utilizada:

2. Desconforto durante o procedimento:

3. Intercorrências :

4. Duração do exame:

5. Complicações após exame:

6. Duração total de sedação:

9 REFERÊNCIAS

1. Bhardwaj A, Hollenbeak CS, Pooran N, Mathew A. A meta-analysis of the diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy for Barrett's esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1533-9.
2. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trend in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am.* 2002;11:235-56.
3. Brown LM, Devesa SS, Chow WH. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage and age. *J Nat Cancer Inst.* 2008;100:1184-7.
4. Canto MI. Chromoendoscopy and magnifying endoscopy for Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(7 Suppl 1):S12-5.
5. Canto MI, Setrakian S, Willis J, Chak A, Petras R, Powe NR, Sivak MV Jr. Methylene blue-directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2000; 51:560-8.
6. Canto MI, Setrakian S, Willis JE, Chak A, Petras RE, Sivak MV. Methylene blue staining of dysplastic and non dysplastic Barrett's esophagus: and in vivo and ex vivo study. *Endoscopy.* 2001;33:391-400.
7. Canto MI, Yoshida T, Gossner L. Chromoscopy of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy.* 2002;34:330-6.
8. Cooper GS, Kou TD, Chak A. Receipt of previous diagnoses and endoscopy and outcome from esophageal adenocarcinoma: a population-based study with temporal trends. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:1356-62.

9. Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(11):2390-4.
10. De Jonge PJ, Van Eijck BC, Geldof H, Bekkering FC, Essink-Bot ML, Polinder S, Kuipers EJ, Siersema PD. Capsule endoscopy for the detection of oesophageal mucosal disorders: a comparison of two different ingestion protocol. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(7):870-7.
11. Delvaux M, Gay G. Capsule endoscopy: technique and indications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(5):813-37.
12. Dixon MD. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut*. 2002;51:130-1.
13. Eisen GM. Capsule endoscopy: new applications. *J Fam Pract*. 2005;12:S9-S14
14. Eliakim AR. Video capsule endoscopy of the small bowel (PillCam SB). *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22(2):124-7.
15. Eliakim R, Sharma VK, Yassin K, Adler SN, Jacob H, Cave DR, Sachdev R, Mitty RD, Hartmann D, Schilling D, Riemann JF, Bar-Meir S, Bardan E, Fennerty B, Eisen G, Faigel D, Lewis BS, Fleischer DE. A prospective study of the diagnostic accuracy of PillCam ESO esophageal capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy in patients with chronic gastroesophageal reflux diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(7):572-8.
16. Eliakim R, Yassin K, Shlomi I, Suissa A, Eisen GM. A novel diagnostic tool for detecting oesophageal pathology: the PillCam oesophageal video capsule. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1083-9.
17. Falk GW, Ours TM, Richter JE. Practice patterns for surveillance of Barrett's esophagus in the United States. *Gastrointest Endosc*. 2000; 52:197-203.

18. Fernandes ML, Seow A, Chan YH, Ho JY. Opposing trends in incidence of esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in a multi-ethnic asian country. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1430-6.
19. Galipeau PC, Cowan DS, Sanchez CA, Barrett MT, Emond MJ, Levine DS, Rabinovitch PS, Reid BJ. 17p (p53) allelic losses, 4N (G2/tetraploid) populations, and progression to aneuploidy in Barrett's esophagus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:7081.
20. Galmiche JP, Sacher-Huvelin S, Coron E, Cholet F, Soussan EB, Sébille V, Filoche B, d'Abrigeon G, Antonietti M, Robaszkiewicz M, Le Rhun M, Ducrotté P. Screening for esophagitis and Barrett's esophagus with wireless esophageal capsule endoscopy: a multicenter prospective trial in patients with reflux symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):538-45.
21. Gatenby PAC, Ramus JR, Caygill CPJ, Charlett A, Winslet MC, Watson A. Treatment modality and risk of development of dysplasia and adenocarcinoma in columnar-lined esophagus. *Dis Esophagus*. 2009;22:133-42.
22. Gong F, Swain P, Mills T. Wireless endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2000;51:725-9.
23. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt*. 2004;9(3):568-77.
24. Gossner L, Pech O, May A, Vieth M, Stolte M, Ell C. Comparison of methylene blue directed-biopsies and four-quadrant biopsies in the detection of high-grade intraepithelial neoplasia and early cancer in Barrett's oesophagus. *Dig Liver Dis*. 2006;38(10):724-9.
25. Gralnek IM, Adler SN, Yassin K, Koslowsky B, Metzger Y, Eliakim R. Detecting esophageal disease with second-generation capsule endoscopy: initial evaluation of the PillCam ESO 2. *Endoscopy*. 2008;40(4):275-9.

26. Haghdoost AA, Hosseini H, Chamani G, Zarei MR, Rad M, Hashemipour M, Zahedi MJ, Darvish-Moghadam S. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus in Kerman, Iran. *Arch Iran Med.* 2008;11:364-70.
27. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholl V, Wong RK. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterol.* 1999;116:277-85.
28. Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17:2-9.
29. Horwhat JD, Baroni D, Maydonovitch C, Osgard E, Ormseth E, Rueda-Pedraza E, Lee HJ, Hirota WK, Wong RK. Normalization of intestinal metaplasia in the esophagus and esophagogastric junction: incidence and clinical data. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):497-506.
30. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature.* 2000;405:417.
31. Johanson JF. Epidemiology of esophageal and supra-esophageal reflux injuries. *Am J Méd.* 2000; 108(Suppl 4A):99S-103S.
32. Keuchel M, Hagenmuller F. Small bowel endoscopy. *Endoscopy.* 2005;37:122-32.
33. Kim SL, Waring JP, Spechler SJ, Sampliner RE, Doos WG, Krol WF, Williford WO. Diagnostic inconsistencies in Barrett's esophagus: Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reflux Study Group. *Gastroenterol.* 1994;107:945-9.
34. Koslowsky B, Jacob H, Eliakim R, Adler SN. PillCam ESO in esophageal studies: improved diagnostic yield of 14 frames per second (fps) compared with 4 fps. *Endoscopy.* 2006;38:27-30.

35. Lai LH, Wong G, Chow DK, Lau JY, Sung JJ, Leung WK. Inter-observer variations on interpretation of capsule endoscopies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(3):283-6.
36. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159-74.
37. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, Rabinovitch PS, Rusch VW, Reid BJ. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterol*. 1993;104:40-50.
38. Lewis BS, Eisen GM, Friedman S. A pooled analysis to evaluate results of capsule endoscopy trials. *Endoscopy*. 2005;37(10):960-5.
39. Lin OS, Schembre DB, Mergener K, Spaulding W, Lomah N, Ayub K, Brandabur JJ, Bredfeldt J, Drennan F, Gluck M, Jiranek GC, McCormick SE, Patterson D, Kozarek RA. Blinded comparison of esophageal capsule endoscopy versus conventional endoscopy for a diagnosis of Barrett's esophagus in patients with chronic gastroesophageal reflux. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(4):577-83.
40. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in Olmstead County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1448-56.
41. Matsuzaki J, Suzuki H, Asakura K, Saito Y, Hirata K, Takebayashi T, Hibi T. Etiological difference between ultrashort and short-segment Barrett's esophagus. *J Gastroenterol*. In press 2010.
42. McArdle JE, Lewin KJ, Randall G, Weinstein W. Distribution of dysplasia and early invasive carcinoma in Barrett's esophagus. *Hum Pathol*. 1992;23:479-82.
43. McDonald CE, Wicks AC, Playford RJ. Ten year's experience of screening patients with Barrett's oesophageal in a university teaching hospital. *Gut*. 1997;41:303-7.

44. Meron G. The development of the Swallowable video capsule (M2A). *Gastrointest Endosc.* 2000;52:817-9.
45. Moraes-Filho JPP, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro LP, Henry MA, Meneguelli UG, Quigley E. Brazilian Consensus Group. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification and management. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:241-8.
46. Morales CP, Souza RF, Spechler SJ. Hallmarks of cancer progression in Barrett's oesophagus. *Lancet.* 2002;360:1587.
47. Morgan C, Alazawi W, Sirieix P, Freeman T, Coleman N, Fitzgerald R. In vitro acid exposure has a differential effect on apoptotic and proliferative pathways in a Barrett's adenocarcinoma cell line. *Am J Gastroenterol.* 2004;219-24.
48. Neu B, Wettschureck E, Rösch T. Is esophageal capsule endoscopy feasible? Results of a pilot. *Endoscopy.* 2003;35:957-61.
49. Ngamruengphong S, Sharma V, Das A. Diagnostic yield of methylene blue chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(6):1021-8.
50. Ormeci N, Savas B, Coban S, Palabiyikoglu M, Ensari A, Kuzu I, Kursun N. The usefulness of chromoendoscopy with methylene blue in Barrett's metaplasia and early esophageal carcinoma. *Surg Endosc.* 2008;22(3):693-700.
51. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett esophagus. *N Engl J Méd.* 1976;295:476-80.
52. Qureshi WA, Wu J, Demarco D, Abudayyeh S, Graham DY. Capsule endoscopy for screening for short-segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(3):533-7.

53. Raju GS, Yusuf T. Fantastic voyage through the gut. *Gastroenterology*. 2002;122:828-30.
54. Ramirez FC, Akins R, Shaukat M. Screening of Barrett's esophagus with string-capsule endoscopy: a prospective blinded study of 100 consecutive patients using histology as the criterion standard. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(1):25-31.
55. Ramirez FC, Shaukat MS, Young MA, Johnson DA, Akins R. Feasibility and safety of string, wireless capsule endoscopy in the diagnosis of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(6):741-6.
56. Rossi M, Barreca M, de Bortoli N, Renzi C, Santi S, Gennai A, Bellini M, Costa F, Conio M, Marchi S. Efficacy of Nissen fundoplication versus medical therapy in the regression of low-grade dysplasia in patients with Barrett esophagus: a prospective study. *Ann Surg*. 2006; 243(1):58-63.
57. Rubenstein JH, Sonnenberg A, Davis J, McMahon L, Inadomi JM. Effect of a prior endoscopy on outcomes of esophageal adenocarcinoma among United States veterans. *Gastrointest Endosc*. 2008;68:849-55.
58. Sampliner RE. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines on the diagnoses, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1028-32.
59. Sampliner RE. Practice parameters committee of the AGC. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1888-95.
60. Sánchez-Yagüe A, Caunedo-Alvarez A, García-Montes JM, Romero-Vázquez J, Pellicer-Bautista FJ, Herrerías-Gutiérrez JM. Esophageal capsule endoscopy in patients refusing conventional endoscopy for the study of suspected esophageal pathology. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:977-83.
61. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, Gemmen E, Shah S, Avdic A, Rubin R. The burden of selective

- digestive diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2002;122:1500-11.
62. Saporiti MR, Almada e Souza RC, Pisani JC, Amarante HM, Carmes ER, Sakamoto DG. Methylene blue chromoendoscopy for Barrett's esophagus diagnosis. *Arq Gastroenterol*. 2003;40:139-47.
 63. Seibel EJ, Carroll RE, Dornitz JA, Johnston RS, Melville CD, Lee CM, Seitz SM, Kimmey MB. Tethered capsule endoscopy, a low cost and high-performance alternative technology for the screening of esophageal cancer and Barrett's esophagus. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2008;55(3):1032-42.
 64. Shaheen NJ, Richter JE. Barrett's oesophagus. *Lancet*. 2009;373:850-61.
 65. Sharma P, Bansal A. Toward better imaging of Barrett's esophagus – see more, biopsy less! *Gastrointest Endosc*. 2006;64:188-90.
 66. Sharma P, Bansal A, Mathur S, Wani S, Cherian R, McGregor D, Higbee A, Hall S, Weston A. The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2006;64(2):167-75.
 67. Sharma P, Falk GW, Weston AP, Reker D, Johnston M, Sampliner RE. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:566-72.
 68. Sharma P, McQuaid K, Dent J, Fennerty MB, Sampliner R, Spechler S, Cameron A, Corley D, Falk G, Goldblum J, Hunter J, Jankowski J, Lundell L, Reid B, Shaheen NJ, Sonnenberg A, Wang K, Weinstein W; AGA Chicago Workshop. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology*. 2004;127(1):310-30.
 69. Sharma P, Morales TG, Bhattacharyya A, Garewal HS, Sampliner RE. Squamous islands in Barrett's esophagus: What lies underneath? *Am J Gastroenterol*. 1998;93(3):332-5.

70. 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;93:1033.
71. Sharma P, Wani S, Rastogi A, Bansal A, Higbee A, Mathur S, Esquivel R, Camargo L, Sampliner RE. The diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: a blinded, prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:525-32.
72. Sharma P, Chey W, Hunt R, Laine L, Malfertheiner P, Wani S. Endoscopy of the esophagus in gastroesophageal reflux disease: are we losing sight of symptoms? Another perspective. *Dis Esophagus*. 2009;22(5):461-6.
73. Sharma VK, Eliakim R, Sharma P, Faigel D; ICCE. ICCE consensus for esophageal capsule endoscopy. *Endoscopy*. 2005;37:1060-4.
74. Shibata A, Matsuda T, Ajiki W, Sobue T. Trend in incidence of adenocarcinoma of the esophagus in Japan, 1993 – 2001. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:464-8.
75. Souza RF, Morales CP, Spechler SJ. Review article: a conceptual approach to understanding the molecular mechanisms of cancer development in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(8):1087-100.
76. Spechler SJ. Barrett's esophagus. *N Engl J Méd*. 2002;346:836-42.
77. Triadafilopoulos G. Management of Barrett's esophagus with and without dysplasia. *Scand J Gastroenterol*. 2003;237(suppl):40-6.
78. Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:788-97.

-
79. Westhoff B, Brotze S, Weston A, Mcelhinney C, Cherian R, Mayo MS, Smith HJ, Sharma P. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:226-30.
 80. Weston AP, Banerjee SK, Sharma P, Tran TM, Richards R, Cherian R. p53 protein overexpression in low grade dysplasia (LGD) in Barrett's esophagus: Immunohistochemical marker predictive of progression. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(5):1355-62.
 81. Wo JM, Ray MB, Mayfield-Stokes S, Al-Sabbagh G, Gebrail F, Slone SP, Wilson MA. Comparison of methylene blue-directed biopsies and conventional biopsies in the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a preliminary study. *Gastrointest Endosc.* 2001;54(3):294-301.
 82. Wolfsen HC. New technologies for imaging of Barrett's esophagus. *Surg Oncol Clin N Am.* 2009;18(3):487-502.
 83. Yousseff F, Cardwell C, Cantwell M. The incidence of esophageal cancer and high grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2008;168:237-49.