

**Thiago Ferreira de Souza**

**Revisão sistemática da literatura sobre as terapias  
endoscópicas ablativas do esôfago de Barrett**

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

Souza, Thiago Ferreira de

Revisão sistemática da literatura sobre as terapias endoscópicas ablativas do  
esôfago de Barrett / Thiago Ferreira de Souza. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Esôfago de Barrett/terapia 2.Técnicas de ablação 3.Meta-análise  
4.Revisão de literatura

USP/FM/DBD-169/11

## SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Anexos

Lista de Abreviaturas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	9
3 OBJETIVOS.....	19
4 MÉTODO.....	21
4.1 Busca nas bases de dados.....	22
4.2 Análise estatística.....	26
5 RESULTADOS.....	27
6 DISCUSSÃO.....	41
7 CONCLUSÕES.....	59
8 ANEXOS.....	61
9 REFERÊNCIAS.....	67

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esôfago de Barrett curto e longo.....	4
Figura 2 – <i>Funnel plots</i> – PDT versus APC.....	31
Figura 3 – <i>Funnel plots</i> – desfecho – dor torácica.....	32
Figura 4 – <i>Funnel plots</i> – desfecho – dor torácica.....	34
Figura 5 – <i>Funnel plots</i> – PDT versus IBP.....	35
Figura 6 – <i>Funnel plots</i> – desfecho – dor torácica.....	36
Figura 7 – <i>Funnel plots</i> – desfecho – estenose.....	37
Figura 8 – <i>Funnel plots</i> – desfecho fotossensibilidade.....	38

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características da base de dados – <i>clinical queries</i> .....	22
Tabela 2 – Classificação de Jadad.....	24
Tabela 3 – Artigos selecionados.....	29
Tabela 4 – Resultados dos estudos – PDT <i>versus</i> APC.....	30
Tabela 5 – Resultados dos estudos – desfecho – dor torácica.....	31
Tabela 6 – Resultados dos estudos – desfecho – estenose.....	32
Tabela 7 – Resultados dos estudos – MPEC <i>versus</i> APC.....	33
Tabela 8 – Resultados dos estudos – desfecho – dor torácica.....	34
Tabela 9 – Resultados dos estudos – PDT <i>versus</i> IBP.....	35
Tabela 10 – Resultados dos estudos – desfecho – dor torácica.....	36
Tabela 11 – Resultados dos estudos – desfecho – estenose.....	37
Tabela 12 – Resultados dos estudos – desfecho – fotossensibilidade...	38
Tabela 13 – Resultado do estudo – APC <i>versus</i> IBP.....	39
Tabela 14 – Resultado do estudo – radiofrequência <i>versus</i> IBP.....	39
Tabela 15 – Síntese dos estudos – falha terapêutica.....	40

## LISTA DE DE ANEXOS

Anexo A - Tabela 16 – Classificação de Oxford.....	62
Anexo B - Tabela 17 – Resultado PMID – crioterapia.....	63
Anexo C - Tabela 18 – Resultado PMID – laser.....	63
Anexo D - Tabela 19 – Resultado PMID – PDT.....	64
Anexo E - Tabela 20 – Resultado PMID – MPEC.....	65
Anexo F - Tabela 21 – Resultado PMID – APC.....	65
Anexo G - Tabela 22 – Resultado PMID – radiofrequência.....	66

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALA	Ácido 5-aminolevulínico
ALA-PDT	Ácido 5-aminolevulínico – Terapia fotodinâmica
APC	Coagulação por plasma de argônio
ARA	Aumento do risco absoluto
CQ	<i>Clinical Queries</i>
CQN	<i>Clinical Queries Narrow</i>
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
EB	Esôfago de Barrett
EDA	Endoscopia digestiva alta
IBP	Inibidor da bomba de prótons
MeSH	<i>Medical Subjects Headings</i>
MPEC	Eletrocoagulação multipolar
NNH	<i>Number needed to harm</i>
NNT	<i>Number needed to treat</i>
P.I.C.O.	Paciente, Intervenção, Controle e Seguimento ( <i>outcome</i> )
PDT	Terapia fotodinâmica
RRA	Redução do risco absoluto

## **RESUMO**

---



Souza TF. *Revisão sistemática da literatura sobre as terapias endoscópicas ablativas do esôfago de Barrett* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 75p.

O esôfago de Barrett é o principal fator de risco para o adenocarcinoma e resulta da agressão crônica causada pelo refluxo gastroesofágico. A abordagem terapêutica é controversa, e o tratamento cirúrgico, na presença de neoplasia intraepitelial de alto grau, pode estar indicado. A abordagem endoscópica apresenta-se como a alternativa com menor morbimortalidade e resultados favoráveis. Método: Realizou-se revisão sistemática nas bases de informação científica, com seleção de artigos randomizados e controlados, possibilitando meta-análise e avaliação isolada dos resultados das terapias ablativas da metaplasia intestinal. Considerou-se como terapias ablativas a crioterapia, laser, terapia fotodinâmica, eletrocoagulação multipolar, ablação por plasma de argônio e radiofrequência. Resultados: A revisão sistemática da literatura através do PUBMED recuperou os estudos com maior força de evidência e grau de recomendação disponíveis referentes ao tratamento ablativo do esôfago de Barrett. Nenhuma outra base de dados pesquisada adicionou outros artigos. Os artigos selecionados são estudos randomizados e controlados, classificados como A ou B pela tabela de Oxford. A terapia fotodinâmica apresenta no estudo meta-analítico aumento do risco de falha terapêutica em relação à ablação por plasma de argônio, NNH = -7. Os efeitos colaterais considerados foram dor torácica e estenose, com aumento do risco de dor torácica quando a ablação é realizada por terapia fotodinâmica e números semelhantes de estenoses para as duas terapias. A ablação do esôfago de Barrett por eletrocoagulação multipolar ou plasma de argônio apresenta risco de falhas terapêuticas semelhantes, assim como do efeito colateral de dor torácica na meta-análise. A terapia fotodinâmica associada ao inibidor da bomba de prótons apresenta benefício, em meta-análise, para a ablação do esôfago de Barrett em relação ao uso isolado do inibidor, NNT = 2. Dor torácica, estenose e fotossensibilidade estão associadas à intervenção endoscópica e, desta forma, a terapia fotodinâmica está associada ao aumento do risco com NNH entre -2 e -3. Não houve aumento do risco de falha terapêutica entre a ablação do esôfago de Barrett por plasma de argônio e inibidor da bomba de prótons *versus* uso isolado do inibidor da bomba de prótons, em estudo isolado. A radiofrequência associada ao inibidor da bomba de prótons apresenta-se como método eficaz na redução do risco de falha terapêutica, NNT = 1. Conclusões: Não há estudos que demonstrem benefício na indicação da crioterapia ou laser para a abordagem endoscópica do esôfago de Barrett. A ablação por plasma de argônio apresenta eficácia superior à terapia fotodinâmica e a ablação por plasma de argônio e eletrocoagulação multipolar apresentam resultados efetivos e semelhantes. A terapia fotodinâmica apresenta menor número de falhas terapêuticas em relação ao uso isolado do inibidor da bomba de prótons. Não há dados suficientes para demonstrar a eficácia da ablação por plasma de argônio em relação ao uso isolado do inibidor da bomba de prótons. A radiofrequência é a abordagem mais recente e requer estudos comparativos para sua indicação. Os tratamentos endoscópicos ablativos estão associados a um maior risco de eventos colaterais como dor torácica, estenose e fotossensibilidade em relação ao tratamento clínico isolado, embora tais eventos não sejam graves ou limitantes.

Descritores: 1.Esôfago de Barrett/terapia 2.Técnicas de ablação 3.Meta-análise 4.Revisão de literatura

## **SUMMARY**

---

Souza TF. *Systematic literature review on endoscopic ablative therapies of Barrett's esophagus* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2011. 75p.

Barrett's esophagus is the main risk factor for adenocarcinoma and it results from the chronic aggression produced by gastroesophageal reflux. Its therapeutic approach is controversial and surgical treatment in the presence of high-grade intraepithelial neoplasia may be indicated. Endoscopic approach is an alternative with lower mortality and morbidity rates and favorable results. Methods: A systematic review of scientific databases was conducted and articles of randomized, controlled studies were selected, enabling meta-analysis and the isolated evaluation of the results concerning ablative therapies of intestinal metaplasia. Cryotherapy, laser therapy, photodynamic therapy, multipolar electrocoagulation, and ablation through argon plasma coagulation and radiofrequency were considered ablation therapies. Results: The systematic review through PUBMED retrieved results with higher strength of evidence and available recommendation level regarding the ablative therapy of Barrett's esophagus. No other database in the research yielded additional articles. The selected articles are randomized, controlled studies classified as A or B according to the Oxford table. Photodynamic therapy was found to present an increase in treatment failure compared to argon plasma coagulation in the meta-analysis, NNH = -7. Chest pain and stenosis were considered side effects with higher risk of chest pain whenever ablation is conducted through photodynamic therapy and similar figures of stenoses for both therapies. Ablation of Barrett's esophagus with multipolar electrocoagulation or argon plasma was found to have similar risk of treatment failure, as well as the side effect of chest pain in the meta-analysis. Photodynamic therapy associated with proton pump inhibitor is beneficial, in the meta-analysis, for the ablation of Barrett's esophagus regarding the isolated use of the inhibitor, NNT = 2. Chest pain, stenoses and photosensitivity were found to be associated with the endoscopic intervention and, therefore, photodynamic therapy was found to be associated with higher risk with NNH ranging between -2 and -3. No increase of treatment failure risk between Barrett's esophagus ablation with argon plasma and proton pump inhibitor versus the isolated use of proton pump inhibitor was verified, in isolated study. Radiofrequency associated with proton pump inhibitor is an efficient method to reduce the risk of treatment failure, NNT = 1. Conclusions: There are no studies demonstrating the benefit of indicating cryotherapy or laser therapy for the endoscopic approach of Barrett's esophagus. Ablation with argon plasma coagulation was found to have superior efficacy compared to photodynamic therapy and the ablation through argon plasma coagulation and multipolar electrocoagulation was found to present effective and similar results. Photodynamic therapy was found to have lower occurrences of treatment failure compared to the isolated use of proton pump inhibitor. No sufficient data were found to demonstrate the efficacy of ablation with argon plasma compared to the isolated use of proton pump inhibitor. Radiofrequency is the most recent approach and requires comparative studies in order to be indicated. Ablative endoscopic therapies are associated with higher risk of side effects, for instance chest pain, stenoses and photosensitivity compared to clinical treatment alone, although such events are neither severe nor limiting.

Descriptors: 1.Barrett's esophagus/therapy 2.Ablative techniques 3.Meta-analysis 4.Literature review

# **1 INTRODUÇÃO**

---

Norman Rupert Barrett descreveu em 1950, pela primeira vez, úlceras esofágicas em reparação com epitélio colunar gástrico, relacionando esse achado como sendo resultante de esôfago curto congênito. Posteriormente, em 1953, Allison e Johnstone, demonstraram que as úlceras surgiam no esôfago distal já revestido por epitélio tipo colunar, denominando-as de úlceras de Barrett. Em 1957, Normam reconheceu que não se tratava de esôfago curto congênito, mas de esôfago revestido por epitélio intestinal<sup>1,2</sup>.

O esôfago de Barrett (EB) é uma condição adquirida resultante da agressão crônica do epitélio esofágico escamoso pelo refluxo gastroesofágico, havendo a substituição do epitélio estratificado por epitélio colunar com células intestinalizadas, identificado endoscopicamente e confirmado por histopatologia, independente da extensão acometida. O epitélio colunar de Barrett caracteriza-se histologicamente pela presença da borda em escova e células caliciformes, associado à expressão gênica intestinal<sup>3,4,5</sup>.

A metaplasia é a substituição de células adultas, características de um determinado órgão, por outro tipo celular, mais resistente que o anterior. O refluxo gastroenteroesofágico, ácido ou biliopancreático, sintomático ou não, causa injúria por processo inflamatório crônico, lesando o epitélio intestinal, que acaba por ser reparado<sup>4,5</sup>.

Os casos em que o esôfago terminal apresenta revestimento com epitélio colunar, mas não preenche os critérios para metaplasia intestinal tipo Barrett não podem ser classificados como EB, recebendo a denominação de esôfago revestido por epitélio colunar. Entretanto, em cerca de 20% dos

casos, em estudos anatomopatológicos subsequentes, há achados de metaplasia intestinal completa, caracterizando EB. Embora a discordância do achado endoscópico e histopatológico possa ocorrer independentemente da extensão do EB, isso ocorre com maior frequência no EB curto. Desta forma, pacientes que apresentam revestimento por epitélio colunar devem seguir protocolos de acompanhamento pela possibilidade de Barrett em biópsias subsequentes<sup>5,6</sup>.

Estudos de necrópsia revelam frequência que varia de 80-376/100.000 habitantes. Sabe-se que, em torno de 20%, da população americana apresenta queixas compatíveis com doença do refluxo, e que de 5-12% desses casos, em sua evolução, apresentam substituição do epitélio por um do tipo colunar intestinal<sup>7,8</sup>.

Os principais fatores de risco associados ao EB são: idade > 50 anos, indivíduos caucasianos, sexo masculino, ingestão de álcool, obesidade, tabagismo e presença de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)<sup>9,10</sup>.

Os mecanismos exatos pelo qual ocorre a mudança do tipo de epitélio de revestimento esofágico ainda não estão bem esclarecidos. Sabe-se que a DRGE intensa, a hipomotilidade esofágica, o baixo tônus do esfíncter esofagiano inferior, grandes hérnias e refluxo ácido e duodeno-esofágico, desempenham papel central na agressão ao epitélio.

As manifestações clínicas, em geral, são semelhantes às apresentadas pelos pacientes com DRGE e síndromes dispépticas, embora no EB longo se observe incidência menor de queixas. Normalmente, o tempo de queixa encontra-se ampliado e quando a duração dos sintomas é superior

a cinco anos, e na coexistência com queixas noturnas de pirose e regurgitação a prevalência deste é maior. Em 6 à 20% dos casos a DRGE está presente em pacientes assintomáticos, correspondendo apenas a um achado endoscópico<sup>5,9,11</sup>.

O EB está presente em 0,5 a 4% dos pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta (EDA) por qualquer motivo, e em 12% dos pacientes com DRGE crônica<sup>8,12</sup>. A EDA apresenta características típicas que permitem ao examinador aventar a hipótese com posterior confirmação histológica. A mucosa do segmento distal do esôfago, acima da última prega gástrica, apresenta coloração vermelho-róseo, às vezes com projeções digitiformes e superfície aveludada, em ilhotas ou de forma circunferencial<sup>12,13,14</sup>.

Endoscopicamente, classifica-se EB em curto ou longo, considerando a sua extensão, sendo, respectivamente,  $< 3$  cm ou  $\geq 3$  cm<sup>5,12</sup>.

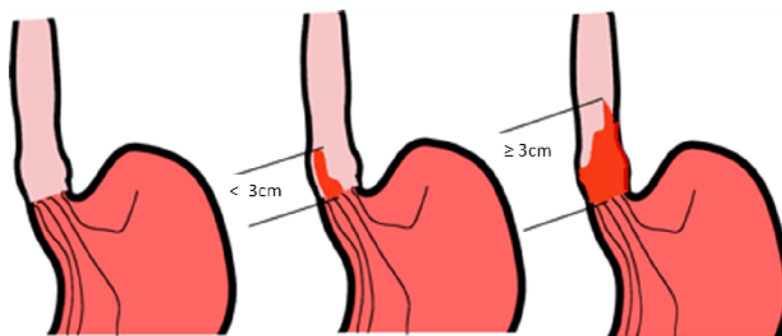


Figura 1 – Esôfago de Barrett curto e longo

As biópsias para confirmação histológica devem ser realizadas na projeção digitiforme, a cada 2 cm nos quatro quadrantes ou em área suspeita à cromoscopia óptica ou de corantes. Considerando o EB como fator de risco para o adenocarcinoma, há importância na definição de grupos

com alto risco para o desenvolvimento desta neoplasia. O único marcador morfológico presente é o grau de displasia do epitélio (baixo e alto grau).

Neoplasia intraepitelial é um termo morfológico que sofre variações intra e interobservadores, sendo utilizado para classificar uma lesão pré-maligna. A displasia pode ser definida como um epitélio neoplásico que não ultrapassa a membrana basal da glândula de origem. Atualmente recomenda-se a utilização do termo neoplasia intraepitelial como sinônimo de displasia, devendo ser utilizado preferencialmente<sup>15,16</sup>.

A displasia é um achado morfológico que pode ser identificado em cortes histológicos de rotina e não necessita de colorações especiais. Compreende a arquitetura celular (distorção e aglomeração glandular) e anormalidades celulares (alteração nuclear, relação nucléolo-citoplasma, hipercromatina e número de figuras de mitose). Baseando-se nos graus de alterações encontradas, a displasia é classificada como sendo de baixo ou de alto grau. O diagnóstico de displasia apresenta grande variabilidade entre patologistas com menor experiência e patologistas que atuam em centros de referência para o diagnóstico e tratamento do EB. Curves et al.<sup>17</sup> apontam que 85% dos pacientes com displasia de baixo grau avaliados por patologistas com experiência no diagnóstico de EB foram classificados por outros patologistas como EB sem displasia.

Os estágios de progressão à histopatologia incluem: metaplasia escamocolunar, desenvolvimento de neoplasia intraepitelial (baixo e alto grau) e adenocarcinoma invasivo e com potencial metastático<sup>15,16</sup>. Paralelamente ao evento de metaplasia, neoplasia intraepitelial e



adenocarcinoma, vários estudos demonstram diferenças genéticas entre células normais e malignas<sup>15</sup>.

As neoplasias intraepiteliais de baixo grau apresentam progressão lenta e necessitam passar obrigatoriamente por neoplasia intraepitelial de alto grau para haver o risco conhecido de adenocarcinoma. Contudo, grande parte dessas displasias podem regredir para conformação morfológica de metaplasia intestinal com células caliciformes sem displasia<sup>15</sup>.

A neoplasia intraepitelial de alto grau é uma alteração precursora do adenocarcinoma. Em peças de ressecções cirúrgicas nas quais havia adenocarcinoma, verifica-se a presença de alterações histológicas compatíveis com displasia de alto grau, corroborando a associação evolutiva e justificando programas de rastreamento. O diagnóstico de displasia de alto grau pode ser considerado como um marcador de carcinoma sincrônico. Em pacientes submetidos a ressecção cirúrgica de EB por displasia de alto grau, 40% apresentavam adenocarcinoma oculto<sup>14,15</sup>.

O risco de desenvolvimento de adenocarcinoma em pacientes com EB sem displasia é de 2%. Na presença de neoplasia intraepitelial de baixo grau o risco sobe para 7%, e na de alto grau, chega a 22%. Entretanto, menos de 5% dos pacientes com adenocarcinoma esofágico tinham conhecimento do EB, e mais de 40% não apresentavam sintomas de DRGE<sup>8</sup>.

O EB é o principal fator de risco para o surgimento do adenocarcinoma esofágico. Estudos de larga escala demonstraram risco entre 30 e 60 vezes maior que a população em geral. Em outros estudos, na presença do epitélio intestinalizado, o risco fica entre 30 e 125 vezes mais

em relação à população em geral. Ressalta-se que, em até 40% dos casos, os pacientes com o EB são assintomáticos, e que, portanto, pode haver o desenvolvimento de neoplasia, sem diagnóstico prévio de Barrett. A extensão do epitélio metaplásico também apresenta correlação com o desenvolvimento de neoplasia, sendo mais frequente no EB longo<sup>18</sup>.

O adenocarcinoma esofágico caracteriza-se pela alta letalidade, com sobrevida de 10% em cinco anos, o que torna a opção terapêutica curativa limitada a estágios iniciais<sup>10</sup>. A incidência exata de adenocarcinoma no EB não é bem conhecida, sendo estimada em torno de 0,2 a 3% ao ano<sup>19</sup>.

A primeira associação entre EB e câncer ocorreu em 1952, por Morson e Belcher<sup>2</sup>, passando a ser entendido como o principal fator de risco. Pela possibilidade de ocorrência de câncer, diversos estudos envolvendo tratamentos clínicos, cirúrgicos e endoscópicos apresentam diferentes condutas, permanecendo a dúvida de qual seria a melhor forma de abordagem com o objetivo de evitar esse desfecho.

A esofagectomia é reconhecida como o padrão-ouro para o tratamento da displasia de alto grau e adenocarcinoma, havendo a possibilidade do tratamento endoscópico nos tumores restritos à mucosa com alta taxa de curabilidade e baixa morbimortalidade, quando realizado por endoscopistas habilitados.

Com o intuito de minimizar os riscos e complicações relacionados ao tratamento cirúrgico e em situações bem definidas de tumores restritos à mucosa, diferentes métodos de abordagem endoscópica foram propostos com a finalidade de remoção tecidual através de técnicas de ablação ou

resseccção. No entanto, poucos estudos adequadamente desenhados e com possibilidade de responder à questão do sucesso terapêutico a longo prazo foram realizados, permanecendo duvidas a esse respeito.

Dessa forma, é relevante a realização de revisão sistemática da literatura e meta-análise, com o objetivo de estabelecer um protocolo de tratamento ablativo endoscópico para pacientes com EB, podendo postergar ou evitar tratamentos mais agressivos e com maior possibilidade de ocorrerem riscos e complicações.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

Apesar do alarmante aumento do número de casos, o EB representa, na atualidade, entidade nosológica rara, acometendo de 1-5/100.000 homens brancos no ano 2000<sup>18</sup>.

A prevalência de adenocarcinoma em pacientes internados com EB no Serviço de Cirurgia do Esôfago do HCFMUSP passou de 16%, segundo Pollara<sup>20</sup>, para 5,7%, segundo Szachnowicz<sup>21</sup>.

O local de maior frequência do adenocarcinoma no EB é próximo à junção escamocolunar migrada. A distância média, segundo Szachnowicz<sup>19</sup>, é de 1,3 cm, sendo que o tumor mais distante, em 13 casos, situava-se a 3,5 cm.

Nishimaki et al.<sup>22</sup> observaram a tendência de desenvolvimento de adenocarcinoma na transição dos epitélios. Nesse estudo, o tamanho do EB variou de 1,5 a 10,2 cm com média de 5,2 cm. A distância entre o centro do tumor e a junção dos epitélios foi de 0,8 cm a 4,5 cm, com média de 2,5 cm. Dentre os 13 pacientes estudados com adenocarcinoma, em 11 casos, encontrou-se a neoplasia iniciando junto a transição do epitélio escamoso com o colunar. Ressalta-se que, em todos os casos nos quais o tumor era igual ou menor que 2 cm (5 casos), a média da distância da transição esofagogástrica migrada era de 0,4 cm, sugerindo-se que o segmento endoscópico desses pacientes deve ser detalhado nesta topografia.

A crescente incidência de casos de adenocarcinoma associado ao EB coloca em discussão o tipo de seguimento a ser realizado, bem como a conduta na presença de alterações histológicas. O risco de desenvolvimento de adenocarcinoma é de 6,3 casos em 1.000 pacientes ao ano<sup>23</sup> e, em

estudo com seguimento de 10 anos, 63 casos em 1.000 pacientes<sup>24</sup>. Cerca de 95% dos pacientes com adenocarcinoma esofágico avançado não apresentam diagnóstico prévio de EB ou não estão incluídos em programas de seguimento<sup>3</sup>.

Os objetivos dos programas de seguimento são: identificar os pacientes com alto risco, realizar intervenção precoce e reduzir a chance de desenvolvimento de adenocarcinoma. Estudos demonstram que, apesar do tratamento clínico e cirúrgico para controle da DRGE, nenhum apresenta sucesso no controle da progressão para adenocarcinoma<sup>8</sup>.

Estudos retrospectivos demonstram que cânceres detectados em pacientes incluídos em programas de acompanhamento são frequentemente classificados como precoces (85,9%), porém o mesmo não é verificado nos pacientes que não estão incluídos em programas de acompanhamento (43,3%)<sup>7,11</sup>.

Os objetivos do tratamento do EB são: o controle da DRGE, regressão do processo inflamatório e prevenção do desfecho adenocarcinoma. Entretanto, há poucas evidências de que o emprego destes (clínico, cirúrgico e endoscópico) resultem na redução do número de mortes por adenocarcinomas esofágicos<sup>8</sup>.

Pacientes com displasia de alto grau apresentam diversas opções de tratamento, podendo ser realizado procedimento cirúrgico, terapias endoscópicas ablativas ou seguimento. A conduta cirúrgica – esofagectomia - geralmente é preconizada, considerando a possibilidade de adenocarcinoma não diagnosticado (38 - 73%). A morbimortalidade deste

procedimento varia de 18-48%, com taxa de mortalidade em 30 dias de 18,7% em instituições com pequeno volume de esofagectomias, e de 9,2% em hospitais de referência. Em alguns pacientes, embora a indicação de esofagectomia esteja presente, a morbimortalidade pode contraindicar a realização da ressecção cirúrgica e, desta forma, a terapêutica endoscópica pode ser realizada<sup>8,25-27</sup>.

O adenocarcinoma é a causa de morte em 9% dos pacientes com EB. Nos outros casos, a morte está relacionada principalmente a eventos cardiovasculares e não necessariamente o paciente apresentava neoplasia intraepitelial de alto grau ou câncer. Esse fato reflete as características dos pacientes, que na média são idosos e com múltiplas comorbidades, colocando-se em discussão a escolha da abordagem<sup>3</sup>.

A ablação ou ressecção do epitélio pode ser indicada nos pacientes que apresentam displasia, em estudo anatomopatológico revisado. A presença de displasia de baixo grau parece não apresentar indicação absoluta; entretanto, há necessidade de novo estudo histológico, confirmação desta e acompanhamento.

Um estudo pioneiro realizado por Berenson et al.<sup>28</sup>, analisando a reepitelização do epitélio escamoso após ablação, despertou interesse considerável na análise e desenvolvimento de diversos métodos, com taxa de sucesso variável, e muitas vezes não reproduzível. Entre os principais métodos utilizados e estudados, cita-se: crioterapia, laser, terapia fotodinâmica (PDT), eletrocoagulação multipolar (MPEC) e coagulação por plasma de argônio (APC). A realização de mucosectomia e dissecação

submucosa, vêm sendo realizadas em diversos centros e merecem consideração especial em decorrência da possibilidade de estudo de peça.

A ablação ou ressecção do EB deve ser realizada em associação com a supressão ácida, permitindo, desta forma, a reepitelização a partir de células pluripotentes.

Podemos agrupar os métodos de tratamento endoscópico em: físico-químicos (PDT); térmicos (crioterapia, laser, MPEC, APC e radiofrequência) e mecânicos (mucosectomia e dissecação submucosa)<sup>28</sup>.

Crioterapia - A crioterapia é um método eficaz de destruição de um volume tecidual com mínimo dano ao tecido adjacente. Há dispositivos endoscópicos para a sua realização com emprego de nitrogênio de -76°C a -138°C, causando dano tecidual por isquemia com profundidade de dano tecidual de 2 mm. Não há estudos de sua utilização em larga escala, apenas relatos de casos isolados<sup>8,27,29</sup>.

Laser – ND YAG - A ablação do EB é obtida com alta eficácia, embora seja pouco utilizado em decorrência do alto custo e pouca disponibilidade. Tem a finalidade de cauterizar diretamente a mucosa, sob visão endoscópica. Deve ser aplicado com cautela, pois a profundidade de penetração é um fator limitante, podendo atingir a muscular própria e ocasionar possível fibrose. Pacientes tratados por esta técnica apresentam percentual de glândulas remanescentes em 62 - 82%<sup>30</sup>.

Terapia fotodinâmica - A PDT tem como princípio a administração de um fotossensibilizador por via endovenosa, derivado da hematoporfirina ou ácido 5-aminolevulínico – ALA, e posterior exposição da mucosa esofágica a



um feixe de luz, gerando reação química em nível celular, com produção de oxigênio, levando à necrose da mucosa. Os tecidos normais eliminam o composto em poucas horas, mas há retenção por dias nas lesões tumorais ou displásicas permitindo o tratamento seletivo<sup>31,32</sup>.

Apresenta como principal indicação o tratamento de áreas de displasia e adenocarcinoma precoce, podendo obter eficácia em até 80% dos casos. Entretanto, relata-se alto custo, possibilidade de queimadura cutânea em decorrência da exposição solar e áreas de estenose. A profundidade de destruição é de 1-5 mm, na dependência da medicação utilizada e da potência da luz<sup>31,32</sup>.

Em estudo realizado por Overholt et al.<sup>31</sup> e Wang et al.<sup>32</sup>, utilizando derivados da hematoporfirina e Gossner et al.<sup>33</sup> e Barr et al.<sup>34</sup>, utilizando o ALA, os derivados da hematoporfirina produziram destruição tecidual mais profunda e melhores resultados na eliminação de displasia associados a maior risco de estenose. Apesar da substituição da metaplasia de Barrett em pacientes com displasia de alto grau, não há eliminação total do risco de desenvolvimento de adenocarcinoma, considerando-se a permanência de ilhotas de tecido metaplásico com potencial de degeneração maligna.

Eletrocoagulação multipolar – Baseia-se na coagulação do tecido pela energia que passa entre os eletrodos e é aplicada em toda a área de EB. Áreas de EB residual ocorrem em cerca de 8% dos pacientes e as complicações/efeitos colaterais são: dor, febre e estenoses (<1%). Apresenta baixo custo e ampla disponibilidade, com taxa de sucesso de 75% em associação com IBP, sendo necessárias várias sessões<sup>8,34</sup>.

Coagulação por plasma de argônio - A técnica consiste em uma eletrocoagulação monopolar, na qual uma corrente é aplicada ao tecido por meio de um gás condutor, portanto, sem a necessidade de contato com o tecido, obtendo alcance de 2 a 4 mm de profundidade. A APC apresenta a vantagem do baixo custo e da disponibilidade em diversos centros. Aliado a esses fatores, a fácil execução, a possibilidade de retratamento e sua eficiência, tornam-no um método atrativo. Em mais de 90% dos casos evolui com reepitelização escamosa. Entretanto, a realização de biópsias locais evidenciam ilhotas de epitélio colunar, podendo sugerir ablação incompleta (20%)<sup>34</sup>.

Radiofrequência – A ablação por radiofrequência (sistema HALO360, BÂRRX Medical) é realizada por meio de um dispositivo cilíndrico associado a um balão que é inflado, colocando os eletrodos em contato com a mucosa metaplásica com segmento máximo de 3 cm e energia dissipada para ablação de 12J e 40W/cm<sup>2</sup>. Nos casos de segmentos acima de 3 cm, o dispositivo é reposicionado, e nos casos de EB remanescentes, uma nova sessão é realizada após 02 meses<sup>35</sup>.

Mucosectomia e dissecação submucosa - Atualmente, são empregadas em larga escala para a ressecção de adenocarcinoma precoce de esôfago e estômago, obtendo-se cura em grande número de pacientes. Apesar de serem mais trabalhosas e apresentarem uma curva de aprendizado longa, têm como principal vantagem o fato de fornecer tecido para estudo anatomopatológico. Diversas técnicas foram descritas e, atualmente, considerando-se a técnica de mucosectomia, a que parece ter

os melhores resultados está associada a ligadura elástica e ressecção com alça ou *cap*, conhecida como técnica de Soehendra. Seewald et al.<sup>36</sup> utilizando a técnica de Soehendra relatam ressecção circunferencial de mucosa de Barrett em 12 pacientes, tendo, em cinco casos, lesões multifocais. Em dois casos houve evolução com estenose, embora, facilmente resolvida com dilatação. O tempo médio de acompanhamento foi de nove meses, sem recidiva nesse período. Não há estudos que comparem a mucosectomia e a dissecação submucosa com número de pacientes adequados e com longo seguimento<sup>36,37</sup>.

Não há estabelecido o tratamento padrão-ouro para o EB e existem poucos estudos considerando a abordagem multidisciplinar com os efeitos do tratamento clínico, cirúrgico e endoscópico. Atualmente a decisão do tratamento considera a opinião do paciente após este ser orientado sobre as várias opções terapêuticas e de seguimento e dos eventos colaterais e morbimortalidade dos procedimentos.

Em estudo realizado por Hur et al.<sup>38</sup>, 20 dos 26 pacientes com EB sem neoplasia intraepitelial de alto grau selecionados escolheram entre três formas de tratamento: seguimento endoscópico, terapia fotodinâmica e esofagectomia. Para a escolha foram orientados a imaginar que eram portadores de neoplasia intraepitelial de alto grau. Considerando os 20 pacientes que responderam, 70% escolheram o seguimento endoscópico, 15%, o tratamento endoscópico com PDT, e 15%, a esofagectomia<sup>38</sup>.

A experiência do centro de tratamento e as características do EB, em especial na presença de neoplasia intraepitelial de alto grau e adenocarcinoma,

auxiliam na decisão terapêutica. EB longo, irregularidade da mucosa com áreas deprimidas ou elevadas, alterações displásicas focal ou multifocal são características que norteiam a abordagem terapêutica<sup>27</sup>.

Em meta-análise com 6.847 pacientes, o risco de desenvolvimento de adenocarcinoma em pacientes tratados endoscópicamente com terapias ablativas, é de 1,63 para 1.000 pacientes ao ano. Em pacientes com EB sem displasia e não tratados endoscopicamente, o risco é de 5.98 por 1.000 pacientes ao ano<sup>39</sup>. A diferença deve ser analisada considerando-se o risco e custo das intervenções e o número de pacientes tratados necessários para prevenir um evento (adenocarcinoma) ou morte por adenocarcinoma. Em centros de referência, o risco de complicação ou insucesso do tratamento endoscópico é pequeno; entretanto, caso seja aplicado em larga escala e em centros que não são a referência o risco torna-se maior<sup>40</sup>.

A escolha entre o tratamento endoscópico e a esofagectomia não foi analisada em estudos randomizados e controlados. Pacientes com displasia de alto grau e adenocarcinoma intramucoso deveriam ser submetidos a esse desenho de estudo para avaliação dos métodos e o seguimento endoscópico seriam determinantes da conduta. Os pacientes com EB e displasia de alto grau ou adenocarcinoma precoce que são acompanhados e tratados por gastroenterologistas tendem a realizar condutas poucos invasivas, como o tratamento endoscópico do EB (88%) e quando são acompanhados por cirurgiões, a esofagectomia é o tratamento de escolha em 86%<sup>3</sup>.

Diversos estudos têm sido publicados relatando a eficácia das terapias ablativas e ressectivas para o tratamento do EB. Entretanto, apresentam resultados individuais, não controlados ou randomizados, o que impossibilita indicar ou escolher dentre as diversas possibilidades qual seria a terapia mais efetiva e segura para os pacientes. Refletem a experiência de um grupo médico-hospitalar, com interesses individuais ou coletivos, seja ele pela disponibilidade do método, facilidade de aprendizado ou busca de tratamento pouco invasivo para este grupo de pacientes. Desta forma, é relevante a realização de revisão sistemática e possível meta-análise com o objetivo de estabelecer um protocolo de tratamento ablativo para pacientes com EB, podendo-se postergar ou evitar tratamentos mais agressivos e com maior morbimortalidade.

### **3 OBJETIVOS**

---

Identificação dos estudos randomizados e controlados através de revisão sistemática da literatura, em que se comparam as diferentes modalidades de tratamento endoscópico do EB ou tratamento endoscópico ablativo *versus* IBP para a realização de análise isolada e meta-análise.

As intervenções endoscópicas ablativas consideradas são: ablação por crioterapia; laser; terapia fotodinâmica; eletrocoagulação multipolar; coagulação por plasma de argônio e radiofrequência.

## **4 MÉTODO**

---



#### 4.1 Busca nas bases de dados

A revisão sistemática baseia-se na busca de publicações nas bases de dados PUBMED, EMBASE, LILACS e Biblioteca Cochrane. Os limites excetuando-se a língua e humanos, estão restritos aos filtros do *Clinical Queries* (CQ) em terapêutica, sendo utilizado o filtro *narrow* para ensaios clínicos randomizados. A busca no PUBMED – MeSH (*Medical Subjects Headings*), baseia-se em uma estrutura de vocabulários controlados, indexados aos artigos no MEDLINE, que permitem recuperar estudos semelhantes. As buscas podem ser gravadas e atualizadas permanentemente, via email ou acesso direto ao PUBMED. O CQ apresenta um sistema de busca por meio de filtro metodológico, que considera o tipo de intervenção desejada (etiologia, diagnóstico, terapêutica e prognóstico) com diferentes porcentagens de sensibilidade e especificidade. Na tabela 1 cita-se o *Clinical Queries Narrow* (CQN) utilizado.

**Tabela 1 – Características da base de dados - *clinical queries***

specific/narrow	93%/97%	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]
-----------------	---------	--

A busca na base de dados MeSH foi estruturada na forma de P.I.C.O - Paciente, Intervenção, Controle e Seguimento (*Outcome*). Nessa estrutura são utilizados descritores identificados no PUBMED e combinados por *AND*

ou *OR* na base de dados, e direcionados especificamente para cada terapia ablativa. Considera-se para a formulação do P.I.C.O. uma questão padrão a ser respondida para cada intervenção ou combinação destas, abaixo citadas. Os limites utilizados expressos na primeira questão, foram os mesmos para todas as questões, variando-se os descritores.

**1. A ablação do EB por crioterapia é efetiva?**

*Barrett Esophagus AND Cryotherapy. Limits - Humans, English, French, Spanish. CQN.*

**2. A ablação do EB por laser é efetiva?**

*Barrett Esophagus AND Lasers OR Laser Therapy.*

**3. A ablação do EB por PDT é efetiva?**

*Barrett Esophagus AND Photochemotherapy.*

**4. A ablação do EB por MPEC é efetiva?**

*Barrett Esophagus AND Diathermy OR Electrocoagulation OR Microwaves OR Ultrasonics.*

**5. A ablação do EB por APC é efetiva?**

*Barrett Esophagus AND Laser Coagulation.*

## 6. A ablação do EB por radiofrequência é efetiva?

### *Barrett Esophagus AND Catheter Ablation.*

A seleção inicial dos artigos foi baseada no título e idioma. Nos casos em que havia dúvida em relação ao conteúdo do artigo, a avaliação foi procedida baseada no *abstract*. Todos os artigos selecionados pelo *abstract* foram submetidos à avaliação do texto completo. Os manuscritos selecionados foram classificados segundo a tabela Oxford (em anexo – Tabela 15) e JADAD e considerados para meta-análise os estudos randomizados, controlados com força de evidência 2A ou 2B. As referências bibliográficas dos estudos selecionados foram analisadas para verificação de outros artigos, não havendo a seleção de publicações adicionais.

Jadad et al.<sup>41</sup> (1996) descreveu uma nova classificação de artigos randomizados e controlados para auxiliar em sua avaliação e determinar qual estudo, considerando a metodologia utilizada, poderia ser classificado como de alta qualidade.

**Tabela 2 – Classificação de Jadad<sup>31</sup>**

---

#### Classificação de JADAD

##### Randomização

+ 1 – randomizado

+ 1 – randomização adequada

- 1 – randomização inadequada

##### Cegamento

+ 1 – avaliador é cegado

+ 1 – paciente é cegado

##### Descrição de perdas

+ 1 – descreve ou não teve perdas

---

Os estudos selecionados obrigatoriamente apresentam os seguintes critérios:

- seleção de pacientes baseada em resultados de análise histopatológica confirmada e revisada;
- são estudos controlados e randomizados;
- um ou mais desfechos primários, entre eles: regressão histológica ou endoscópica do EB e redução do risco de progressão para adenocarcinoma, mas que, obrigatoriamente relatam com dados absolutos a ablação do EB.

Os estudos foram agrupados por método de terapia ablativa, da seguinte forma: grupo 1 - ablação APC *versus* ablação por PDT; grupo 2 - ablação por APC *versus* MPEC e grupo 3 - ablação por PDT *versus* IBP. Para tais estudos realizou-se análise crítica e meta-análise. A ablação por APC *versus* IBP e ablação por radiofrequência *versus* IBP apresentavam somente um artigo e foram expostos os resultados individuais. Todos os grupos, intervenção e controle, receberam IBP.

Em todos os estudos consideram-se como base para a formulação de tabelas e meta-análise, os dados referentes à resposta histológica e, na ausência deste, a impressão endoscópica. Considera-se o total de pacientes randomizados e alocados em cada grupo original e as perdas de cada grupo consideradas como eventos – análise por intenção de tratamento. Os efeitos colaterais considerados foram os mais relevantes e coincidentes nos estudos. Referente ao tempo de seguimento, considera-se o período de 4 a 12 meses, utilizando o maior segmento com perda inferior a 20%.

## 4.2 Análise estatística

A meta-análise foi realizada através do programa *Review Manager 5*.

Para a análise das variáveis categóricas, utilizou-se o método da diferença do risco absoluto (*Mantel-Haenszel*) adotando-se intervalo de confiança de 95%.

Inconsistências entre os ensaios clínicos foram estimadas por meio do teste de qui-quadrado ( $Ch^2$ ) de heterogeneidade e quantificadas usando o teste  $I^2$ . Um valor acima de 50% foi considerado substancial. Estudos que geraram heterogeneidade considerável foram representados por meio de *funnel plots*.

Para exposição dos resultados de estudos isolados, utilizou-se o programa *CATmaker (therapy)*, sendo considerado o risco absoluto, NNT (*Number needed to treat*) e NNH (*Number needed to harm*).

A orientação da análise estatística foi realizada pelo Dr. Wanderley Bernardo, médico coordenador do Projeto Diretrizes e de Medicina Baseada em Evidências da Associação Médica Brasileira.

## **5 RESULTADOS**

---

As estratégias de buscas realizadas encontraram os seguintes resultados:

- Crioterapia: utilizando-se os descritores citados, foram encontrados seis artigos. Utilizando-se *Limits*, CQN para ensaios clínicos e CQN para revisões sistemáticas, não foram recuperados artigos. Todos os artigos foram avaliados, conforme tabela de exclusão e nenhum artigo preencheu os critérios de inclusão.
- Terapia endoscópica com laser: utilizando-se os descritores citados, foram encontrados 160 artigos. Utilizando-se *Limits*, 28 artigos; CQN para ensaios clínicos 16 e CQN para revisões sistemáticas dois artigos. Todos os artigos foram avaliados, conforme tabela de exclusão, e nenhum artigo preencheu os critérios de inclusão.
- Tratamento endoscópico do EB com PDT: utilizando-se os descritores citados, foram encontrados 238 artigos. Utilizando-se *Limits*, 28 artigos; CQN para ensaios clínicos 18 e CQN para revisões sistemáticas, 10. Todos os artigos foram avaliados, conforme tabela de exclusão, e seis artigos preencheram os critérios de inclusão, tendo sido utilizados para a meta-análise.
- Terapia endoscópica com MPEC: utilizando-se os descritores citados, foram encontrados 173 artigos. Utilizando-se *Limits*, 22 artigos; CQN para ensaios clínicos sete artigos e CQN para revisões sistemáticas dois. Todos os artigos foram avaliados,

conforme tabela de exclusão, e dois artigos preencheram os critérios de inclusão, tendo sido utilizados para a meta-análise.

- Tratamento endoscópico do EB com APC: utilizando-se os descritores citados, foram encontrados 97 artigos. Utilizando-se *Limits*, 22 artigos; CQN para ensaios clínicos 11 e CQN para revisões sistemáticas, dois artigos. Todos os artigos foram avaliados, conforme tabela de exclusão e seis artigos preencheram os critérios de inclusão, tendo sido utilizados para a meta-análise.
- Terapia endoscópica com radiofrequência: utilizando-se os descritores citados, foram encontrados 93 artigos. Utilizando-se *Limits*, 17 artigos; CQN para ensaios clínicos, quatro artigos e CQN para revisões sistemáticas, dois. Todos os artigos foram avaliados, conforme tabela de exclusão e um artigo preencheu os critérios de inclusão, tendo sido analisado isoladamente.

**Tabela 3 – Artigos selecionados**

ESTUDO	GRUPOS INTERVENÇÃO / CONTROLE	EVIDÊNCIA / GRAU DE RECOMEN- DAÇÃO	JADAD	EVENTOS / n		PERDAS	SEGUIMENTO
				INTERVENÇÃO	CONTROLE		
Hage M, 2004 <sup>42, A</sup>	ALA/PDT vs APC	B / 2B	2	1 / 13	3 / 14	0	6 m
Hage M, 2004 <sup>42, B</sup>	ALA/PDT vs APC	B / 2B	2	1 / 13	3 / 14	1 / 0	6 m
Kelty CJ, 2004 <sup>43</sup>	ALA/PDT vs APC	A / 1B	3	18 / 35	4 / 37	4 / 3	12 m
Raganuth K, 2005 <sup>44</sup>	PDT vs APC	A / 1B	3	11 / 13	11 / 13	0	4 m
Dulai GS, 2005 <sup>45</sup>	MPEC vs APC	B / 2B	2	5 / 26	9 / 26	4 / 0	6 m
Sharma P, 2006 <sup>46</sup>	MPEC vs APC	B / 2B	1	4 / 16	7 / 19	6 / 0	6 m
Ackroyd R, 2000 <sup>47</sup>	ALA/PDT vs IBP	A / 1B	3	4 / 18	18 / 18	0	6 m
Overholt BF, 2005 <sup>48</sup>	PDT vs IBP	B / 2B	2	71 / 138	66 / 70	5 / 1	6 m
Ackroyd R, 2004 <sup>49</sup>	APC vs IBP	B / 2B	2	6 / 19	10 / 20	0	12 m
Shaheen NJ, 2009 <sup>35</sup>	RADIOFREQUÊNCIA vs IBP	A / 1B	5	19 / 84	42 / 43	1 / 0	12 m

A PDT 100; B PDT 20 + 100



### Ablação por plasma de argônio *versus* terapia fotodinâmica

Três estudos randomizados e controlados avaliando as terapêuticas endoscópicas de ablação por APC e PDT foram selecionados. Hage et al.<sup>42</sup> e Raganuth et al.<sup>44</sup> concluem que o tratamento com ALA-PDT, em comparação com APC obtêm número semelhante de falhas terapêuticas após a ablação (ausência de diferença estatística). Kelty et al.<sup>43</sup> relatam que a ablação do EB pela intervenção (PDT) aumenta o risco de falhas terapêuticas em relação ao controle (APC), ARA -0,41, e NNH = -2. A meta-análise então resulta no aumento de risco de falha terapêutica com a ablação pelo PDT, quando comparado ao APC, ARA de -0,14 (-0,02 a -0,27) e NNH = -7. A heterogeneidade é de 82% e os resultados foram influenciados pelo estudo Kelty et al.<sup>43</sup> que apresenta peso de 47,4%. Os dados extraídos referentes aos estudos estão citados na Tabela 4 e Figura 2.

**Tabela 4 – Resultados dos estudos – PDT *versus* APC**

ABLAÇÃO DO ESÔFAGO DE BARRETT - PDT <i>VERSUS</i> APC - FALHA TERAPÊUTICA							
ESTUDO	PDT		APC		NNT/NNH	RRA/ARA	IC 95%
	EVENTOS	POPULAÇÃO	EVENTOS	POPULAÇÃO			
Hage M, 2004 <sup>42A</sup>	1	13	3	14	-	-	-0.40 a 0.12
Hage M, 2004 <sup>42B</sup>	1	13	3	14	-	-	-0.40 a 0.12
Kelty CJ, 2004 <sup>43</sup>	18	35	4	37	-2	-0.41	-0.21 a -0.60
Raganuth K, 2005 <sup>44</sup>	11	13	11	13	-	-	-0.28 a 0.28

A PDT 100; B PDT 20 + 100

Estudo	PDT		APC		Peso	Diferença de Risco M-H, Fixo, IC95%	Diferença de Risco M-H, Fixo, IC95%
	n	Total	n	Total			
Hage M, 2004 (a)	1	13	3	14	17.8%	-0.14 [-0.40, 0.12]	
Hage M, 2004 (b)	1	13	3	14	17.8%	-0.14 [-0.40, 0.12]	
Kelty CJ, 2004	18	35	4	37	47.4%	0.41 [0.21, 0.60]	
Raganuth K, 2005	11	13	11	13	17.1%	0.00 [-0.28, 0.28]	
<b>Total (IC95%)</b>		<b>74</b>		<b>78</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.14 [0.02, 0.27]</b>	
Total de eventos	31		21				
Heterogeneidade: $\text{Chi}^2 = 17.14$ , $\text{df} = 3$ ( $P = 0.0007$ ); $I^2 = 82\%$							
Teste de efeito global: $Z = 2.31$ ( $P = 0.02$ )							

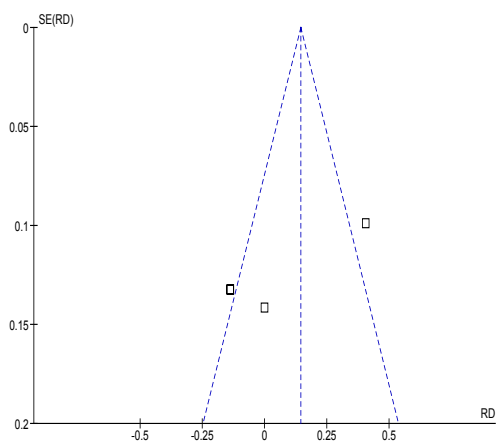


Figura 2 – Funnel plots – PDT versus APC

### Efeito colateral – Dor torácica

A avaliação individual de dois estudos, Kelty et al<sup>43</sup> e Raganuth et al<sup>44</sup>, concluem que existem números semelhantes de desfechos entre os grupos (ausência de diferença estatística). Hage et al.<sup>42</sup> apresentam resultados do desfecho dor torácica, ablação por PDT versus APC (controle), com  $p < 0,05$ , ARA -0,566 e NNH = -2. Em meta-análise há aumento do risco de dor torácica na intervenção, com ARA -0,13 (-0,02 a -0,23),  $p < 0,05$  e NNH = -7. Os dados extraídos referentes aos estudos estão citados na Tabela 5 e Figura 3.

Tabela 5 – Resultados dos estudos – desfecho – dor torácica

ABLAÇÃO DO ESÔFAGO DE BARRETT - PDT VERSUS APC - DESFECHO DOR TORÁCICA							
ESTUDO	PDT		APC		NNT/NNH	ARR/ARA	IC 95%
	INTERVENÇÃO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	POPULAÇÃO			
Hage M, 2004 <sup>42</sup>	24	26	5	14	-2	-0.57	0.29 a 0.84
Kelty CJ, 2004 <sup>43</sup>	2	35	3	37	-	-	-0.14 a 0.09
Raganuth K, 2005 <sup>44</sup>	0	13	1	13	-	-	-0.27 a 0.11

Estudo	PDT		APC		Peso	Diferença de Risco	
	n	Total	n	Total		M-H, Fixo, IC95%	M-H, Fixo, IC95%
Hage M, 2004 (a+b)	24	26	5	14	27.1%	0.57 [0.29, 0.84]	
Kelty CJ, 2004	2	35	3	37	53.6%	-0.02 [-0.14, 0.09]	
Raganuth K, 2005	0	13	1	13	19.4%	-0.08 [-0.27, 0.11]	
<b>Total (IC95%)</b>		<b>74</b>		<b>64</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.13 [0.02, 0.23]</b>	
Total de eventos	26		9				

Heterogeneidade:  $\text{Chi}^2 = 20.85$ ,  $\text{df} = 2$  ( $P < 0.0001$ );  $I^2 = 90\%$   
 Teste de efeito global:  $Z = 2.36$  ( $P = 0.02$ )

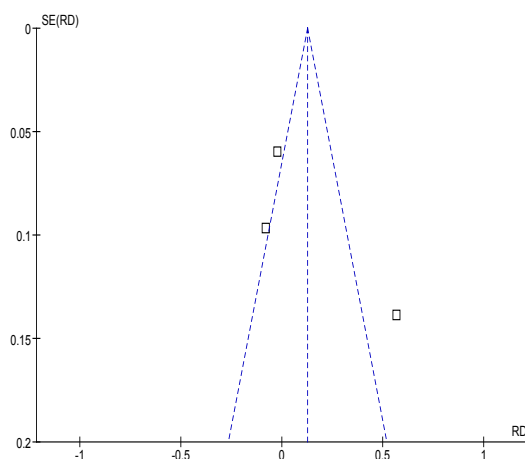


Figura 3 – Funnel plots – desfecho – dor torácica

### Efeito colateral – Estenose

Hage et al.<sup>42</sup>, Kelty et al.<sup>43</sup> e Raganuth et al.<sup>44</sup> concluem que o tratamento com PDT em comparação com APC obtêm números semelhantes de estenoses após ablação (ausência de diferença estatística). Os dados extraídos referentes aos estudos estão citados na Tabela 6.

Tabela 6 – Resultados dos estudos – desfecho – estenose

ABLAÇÃO DO ESÔFAGO DE BARRETT - PDT VERSUS APC - DESFECHO ESTENOSE							
ESTUDO	PDT		APC		NNT/HH	RRA/ARA	IC 95%
	INTERVENÇÃO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	POPULAÇÃO			
Hage M, 2004 <sup>42</sup>	1	26	1	14	-	-	-0.19 a 0.12
Kelty CJ, 2004 <sup>43</sup>	1	35	4	37	-	-	-0.19 a 0.03
Raganuth K, 2005 <sup>44</sup>	2	13	2	13	-	-	-0.28 a 0.28

Estudo	PDT		APC		Peso	Diferença de Risco M-H, Fixo, IC95%	Diferença de Risco M-H, Fixo, IC95%
	n	Total	n	Total			
Hage M, 2004 (a+b)	1	26	1	14	27.1%	-0.03 [-0.19, 0.12]	
Kelty CJ, 2004	1	35	4	37	53.6%	-0.08 [-0.19, 0.03]	
Raganuth K, 2005	2	13	2	13	19.4%	0.00 [-0.28, 0.28]	
<b>Total (IC95%)</b>		<b>74</b>		<b>64</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.05 [-0.14, 0.04]</b>	
Total de eventos		4		7			
Heterogeneidade: Chi <sup>2</sup> = 0.42, df = 2 (P = 0.81); I <sup>2</sup> = 0%							
Teste de efeito global: Z = 1.10 (P = 0.27)							




### Ablação por plasma de argônio *versus* eletrocoagulação multipolar

Dois estudos randomizados e controlados avaliando as terapêuticas endoscópicas de ablação por APC e MPEC, foram selecionados. Dulai et al.<sup>45</sup> e Sharma et al.<sup>46</sup> concluem que o tratamento com MPEC em comparação com APC obtém números semelhantes de falhas terapêuticas após ablação (ausência de diferença estatística) e o mesmo verifica-se na meta-análise. Os dados extraídos referentes aos estudos estão citados na Tabela 7.

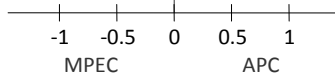
**Tabela 7 – Resultados dos estudos – MPEC *versus* APC**

ABLAÇÃO DO ESÔFAGO DE BARRETT - MPEC <i>VERSUS</i> APC - FALHA TERAPÊUTICA							
MPEC				APC			
INTERVENÇÃO				CONTROLE			
ESTUDO	EVENTOS	POPULAÇÃO	EVENTOS	POPULAÇÃO	NNT/NHH	RRA/ARA	IC 95%
Dulai GS, 2005 <sup>45</sup>	5	26	9	26	-	-	-0.39 a 0.08
Sharma P, 2006 <sup>46</sup>	4	16	7	19	-	-	-0.42 a 0.18

Estudo	MPEC		APC		Peso	Diferença de Risco M-H, Fixo, IC95%	Diferença de Risco M-H, Fixo, IC95%
	n	Total	n	Total			
Dulai GS, 2005	5	26	9	26	59.9%	-0.15 [-0.39, 0.08]	
Sharma P, 2006	4	16	7	19	40.1%	-0.12 [-0.42, 0.18]	
<b>Total (IC95%)</b>		<b>42</b>		<b>45</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.14 [-0.33, 0.05]</b>	
Total de eventos		9		16			

Heterogeneidade: Chi<sup>2</sup> = 0.03, df = 1 (P = 0.86); I<sup>2</sup> = 0%  
 Teste de efeito global: Z = 1.46 (P = 0.14)



### Efeito colateral – Dor torácica

Considerando o desfecho dor torácica, os trabalhos demonstram haver números semelhantes de eventos e o mesmo verifica-se na meta-análise. Os dados extraídos referentes aos estudos estão citados na Tabela 8 e Figura 4.

Tabela 8 – Resultados dos estudos – desfecho – dor torácica

ABLAÇÃO DO ESÔFAGO DE BARRETT - MPEC VERSUS APC - DESFECHO DOR TORÁCICA							
ESTUDO	MPEC		APC		NNT/NHH	RRA/ARA	IC 95%
	INTERVENÇÃO	POPULAÇÃO	EVENTOS	POPULAÇÃO			
Dulai GS, 2005 <sup>45</sup>	0	26	1	26	-	-	-0.14 a 0.06
Sharma P, 2006 <sup>46</sup>	6	16	4	19	-	-	-0.14 a 0.46

Estudo	MPEC		APC		Peso	Diferença de Risco M-H, Fixo, IC95%	Diferença de Risco M-H, Fixo, IC95%
	n	Total	n	Total			
Dulai GS, 2005	0	26	1	26	59.9%	-0.04 [-0.14, 0.06]	
Sharma P, 2006	6	16	4	19	40.1%	0.16 [-0.14, 0.46]	
<b>Total (IC95%)</b>		<b>42</b>		<b>45</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.04 [-0.09, 0.18]</b>	
Total de eventos	6		5				

Heterogeneidade:  $\text{Chi}^2 = 3.16$ ,  $\text{df} = 1$  ( $P = 0.08$ );  $I^2 = 68\%$   
 Teste de efeito global:  $Z = 0.62$  ( $P = 0.54$ )

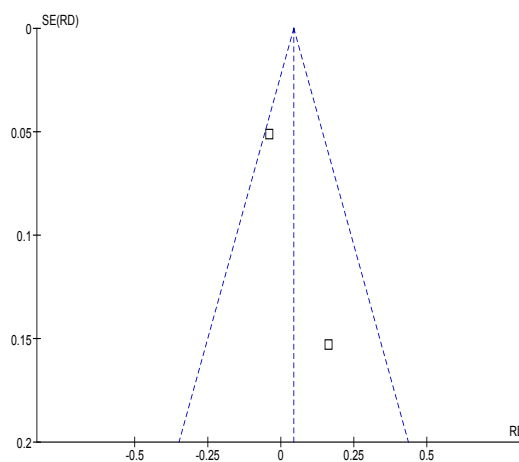


Figura 4 – Funnel plots – desfecho – dor torácica

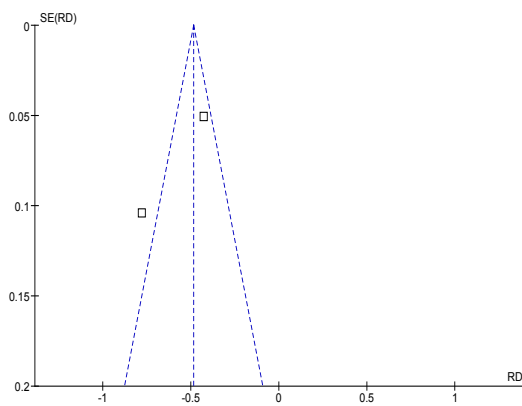
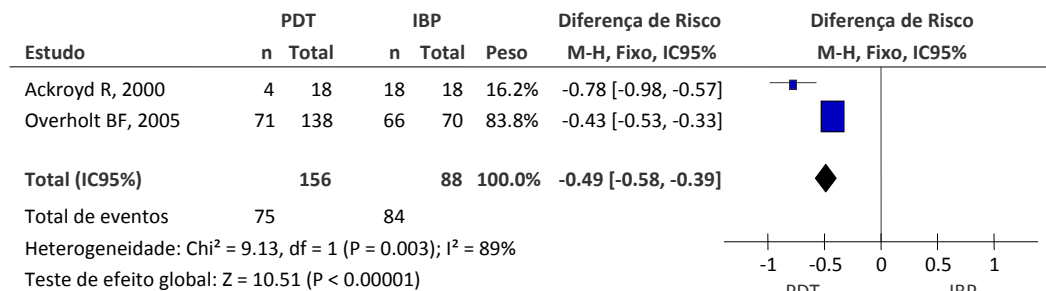
### Ablação por terapia fotodinâmica versus inibidor da bomba de prótons

Três estudos randomizados e controlados avaliando as terapêuticas endoscópicas de ablação por PDT versus IBP foram analisados. Dois estudos, Ackroyd et al.<sup>47</sup> e Overholt et al.<sup>48</sup> foram considerados para a meta-análise, e Overholt et al.<sup>50</sup> foi excluído por representar seguimento de cinco anos do estudo Overholt et al.<sup>48</sup>. Ackroyd et al.<sup>47</sup> e Overholt et al.<sup>48</sup> concluem que o tratamento com PDT em comparação com o IBP isolado reduz o risco de falha

terapêutica, RRA 0,49 (0,58 a 0,39),  $p < 0,05$  e NNT = 2. A heterogenicidade da meta-análise é de 89% com um estudo (Overholt et al.<sup>48</sup>) representando peso de 83,8%. Os dados extraídos referentes aos estudos estão citados na Tabela 9 e Figura 5.

**Tabela 9 – Resultados dos estudos – PDT versus IBP**

ABLAÇÃO DO ESÔFAGO DE BARRETT - PDT VERSUS IBP - FALHA TERAPÊUTICA							
ESTUDO	PDT		IBP		NNT/NHH	RRA/ARA	IC 95%
	INTERVENÇÃO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	POPULAÇÃO			
Ackroyd R, 2000 <sup>47</sup>	4	18	18	18	1	0.78	0.98 a 0.57
Overholt BF, 2005 <sup>48</sup>	71	138	66	70	2	0.43	0.53 a 0.033



**Figura 5 – Funnel plots – PDT versus IBP**

### Efeito colateral – Dor torácica

A análise dos estudos isolados e meta-análise indicam que a dor torácica está relacionada à intervenção, havendo aumento do risco, com diferença estatística significativa, ARA -0,34 e NNH = -3. A heterogenicidade de 99%, sendo o estudo Overholt et al.<sup>48</sup> determinante (peso 83,8%). Os dados extraídos referentes aos estudos estão citados na Tabela 10 e Figura 6.

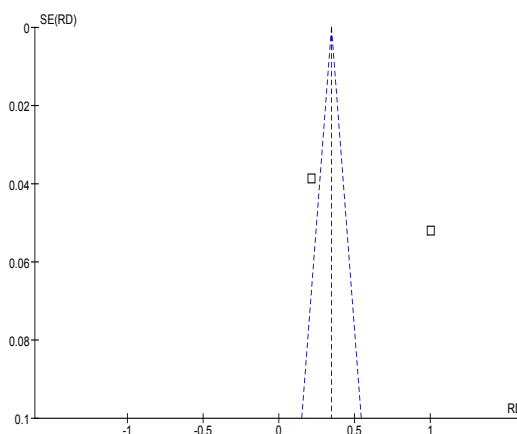
**Tabela 10 – Resultados dos estudos – desfecho – dor torácica**

ABLAÇÃO DO ESÔFAGO DE BARRETT - PDT VERSUS IBP - DESFECHO DOR TORÁCICA							
ESTUDO	PDT		IBP		NNT/NHH	RRA/ARA	IC 95%
	EVENTOS	POPULAÇÃO	EVENTOS	POPULAÇÃO			
Ackroyd R, 2000 <sup>47</sup>	18	18	0	18	-1	-1.00	-0.90 a -1.10
Overholt BF, 2005 <sup>48</sup>	32	138	1	70	-5	-0.22	-0.14 a -0.29

Estudo	PDT		IBP		Peso	Diferença de Risco M-H, Fixo, IC95%	Diferença de Risco M-H, Fixo, IC95%
	n	Total	n	Total			
Ackroyd R, 2000	18	18	0	18	16.2%	1.00 [0.90, 1.10]	
Overholt BF, 2005	32	138	1	70	83.8%	0.22 [0.14, 0.29]	
<b>Total (IC95%)</b>		<b>156</b>		<b>88</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.34 [0.28, 0.41]</b>	
Total de eventos	50		1				

Heterogeneidade:  $\text{Chi}^2 = 170.07, \text{df} = 1 (P < 0.00001); I^2 = 99\%$   
 Teste de efeito global:  $Z = 10.27 (P < 0.00001)$



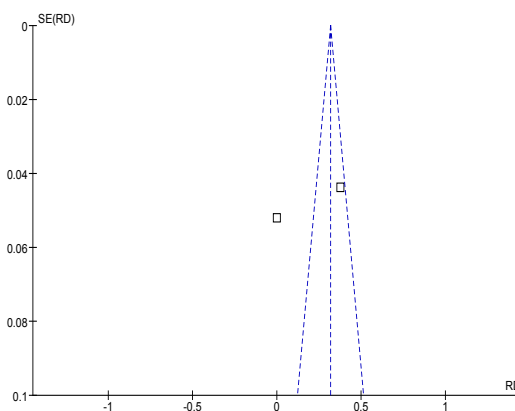
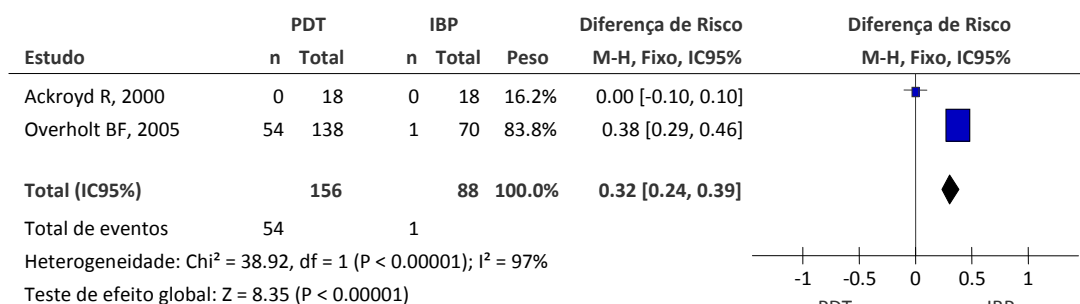
**Figura 6 – Funnel plots – Desfecho – Dor torácica**

### Efeito colateral – Estenose

Ackroyd et al.<sup>47</sup> referem não haver diferença entre a intervenção e o controle no desenvolvimento de estenose. Overholt et al.<sup>48</sup> e a meta-análise apresentam que a intervenção (PDT) está relacionada ao aumento do risco de estenose com significância estatística, ARA -0,32 e NNH = -3. A alta heterogenicidade da meta-análise é resultante do estudo Overholt et al.<sup>38</sup> (83,8%). Os dados extraídos referentes aos estudos estão citados na Tabela 11 e Figura 7.

**Tabela 11 – Resultados dos estudos – desfecho – estenose**

ABLAÇÃO DO ESÔFAGO DE BARRETT - PDT <i>VERSUS</i> IBP - DESFECHO ESTENOSE							
ESTUDO	PDT		IBP		NNT/NNH	RAA/ARA	IC 95%
	EVENTOS	POPULAÇÃO	EVENTOS	POPULAÇÃO			
Ackroyd R, 2000 <sup>47</sup>	0	18	0	18	-	-	-0.10 a 0.10
Overholt BF, 2005 <sup>48</sup>	54	138	1	70	-3	-0.38	-0.29 a -0.46



**Figura 7 – Funnel plots – desfecho - estenose**

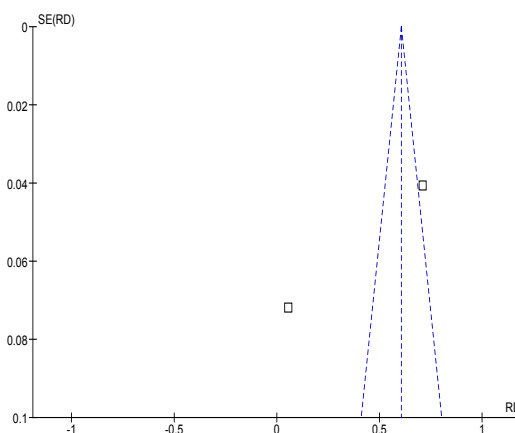
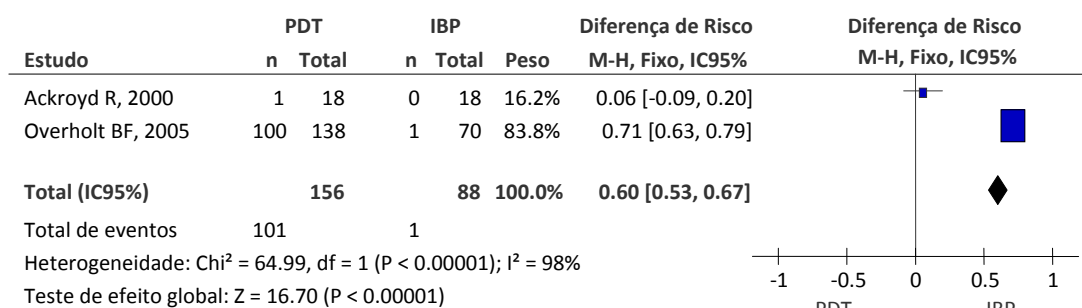


### Efeito colateral – Fotossensibilidade

Ackroyd et al.<sup>47</sup> referem não haver diferença entre a intervenção e o controle no efeito colateral fotossensibilidade. Overholt et al.<sup>48</sup> e a meta-análise apresentam relação entre a intervenção e o desfecho fotossensibilidade e aumento do risco com  $p < 0,05$ , ARA -0,60 e NNH = -2. A alta heterogenicidade da meta-análise é resultante do estudo Overholt et al.<sup>48</sup> (83,8%). Os dados extraídos referentes aos estudos estão citados na Tabela 12 e Figura 8.

**Tabela 12 – Resultados dos estudos – desfecho – fotossensibilidade**

ABLAÇÃO DO ESÔFAGO DE BARRETT - PDT VERSUS IBP - DESFECHO FOTOSENSIBILIDADE							
ESTUDO	PDT		IBP		NNT/NNH	RRA/ARA	IC 95%
	EVENTOS	POPULAÇÃO	EVENTOS	POPULAÇÃO			
Ackroyd R, 2000 <sup>47</sup>	1	18	0	18	-	-	-0.09 a 0.20
Overholt BF, 2005 <sup>48</sup>	100	138	1	70	-1	-0.71	-0.63 a -0.79



**Figura 8 – Funnel plots – desfecho - fotossensibilidade**

### Ablação por plasma de argônio *versus* inibidor da bomba de prótons

Em estudo randomizado e controlado, Ackroyd et al.<sup>49</sup>, em pacientes com EB e válvula antirefluxo, avaliaram o tratamento endoscópico do EB *versus* IBP.

Em seguimento de um ano o EB estava presente em 6/19 no grupo intervenção e 10/20 no grupo controle, sem diferença significativa,  $p > 0,05$  (Tabela 13). Não houve complicações graves nos pacientes tratados com APC.

**Tabela 13 – Resultado do estudo – APC *versus* IBP**

ABLAÇÃO DO ESÔFAGO DE BARRETT - APC <i>VERSUS</i> IBP - FALHA TERAPÊUTICA							
ESTUDO	APC INTERVENÇÃO		IBP CONTROLE		NNT/NHH	RRA/ARA	IC 95%
	EVENTOS	POPULAÇÃO	EVENTOS	POPULAÇÃO			
Ackroyd R, 2004 <sup>49</sup>	6	19	10	20	-	-	-0.119 a 0.487

### Ablação por radiofrequência *versus* inibidor da bomba de prótons

Estudo randomizado e controlado, Shaheen et al.<sup>35</sup>, em pacientes com EB e displasia, avaliaram o tratamento endoscópico do EB por radiofrequência *versus* IBP.

A análise por intenção de tratamento, considerando os 127 pacientes randomizados, demonstra que 77.4% de todos os pacientes submetidos a ablação pelo sistema HALO, após 12 meses, não apresentavam metaplasia intestinal em comparação ao IBP (2,3%), demonstrando redução do risco (RRA 0,751),  $p < 0,001$  e NNT = 1.

**Tabela 14 – Resultado do estudo – radiofrequência *versus* IBP**

ABLAÇÃO DO ESÔFAGO DE BARRETT - RADIOFREQUÊNCIA <i>VERSUS</i> IBP - FALHA TERAPÊUTICA							
ESTUDO	RADIOFREQUÊNCIA INTERVENÇÃO		IBP CONTROLE		NNT/NHH	RRA/ARA	IC 95%
	EVENTOS	POPULAÇÃO	EVENTOS	POPULAÇÃO			
Shaheen NJ, 2009 <sup>35</sup>	19	84	42	43	1	0.751	0.651 a 0.851

Tabela 15 – Síntese dos estudos – falha terapêutica

ABLAÇÃO ENDOSCÓPICA DO ESÔFAGO DE BARRETT TERAPIA FOTODINÂMICA (PDT) <i>VERSUS</i> PLASMA DE ARGÔNIO (APC)			
ESTUDO	INTERVENÇÃO \ CONTROLE	PDT	IC 95%
Hage M, 2004 <sup>42, A</sup>	PDT vs APC	= FT	-0.40 a 0.12
Hage M, 2004 <sup>42, B</sup>	PDT vs APC	= FT	-0.40 a 0.12
Kelty CJ, 2004 <sup>43</sup>	PDT vs APC	> FT	0.21 a 0.60
Raganuth K, 2005 <sup>44</sup>	PDT vs APC	= FT	-0.28 a 0.28
META-ANÁLISE	PDT vs APC	> FT	-0,02 a -0,27 NNH = -7

FT - FALHA TERAPÊUTICA (NÃO ABLAÇÃO DO ESÔFAGO DE BARRETT)

ABLAÇÃO ENDOSCÓPICA DO ESÔFAGO DE BARRETT ELETROCOAGULAÇÃO MULTIPOLAR (MPEC) <i>VERSUS</i> PLASMA DE ARGÔNIO (APC)			
ESTUDO	INTERVENÇÃO \ CONTROLE	MPEC	IC 95%
Dulai GS, 2005 <sup>45</sup>	MPEC vs APC	= FT	-0.39 a 0.08
Sharma P, 2006 <sup>46</sup>	MPEC vs APC	= FT	-0.42 a 0.18
META-ANÁLISE	MPEC vs APC	= FT	-0.33 a 0.05

FT - FALHA TERAPÊUTICA (NÃO ABLAÇÃO DO ESÔFAGO DE BARRETT)

ABLAÇÃO ENDOSCÓPICA DO ESÔFAGO DE BARRETT TERAPIA FOTODINÂMICA (PDT) <i>VERSUS</i> INIBIDOR DA BOMBA DE PRÓTONS			
ESTUDO	INTERVENÇÃO \ CONTROLE	PDT	
Ackroyd R, 2000 <sup>47</sup>	PDT vs IBP	< FT	0.98 a 0.57
Overholt BF, 2005 <sup>48</sup>	PDT vs IBP	< FT	0.53 a 0.033
META-ANÁLISE	PDT vs IBP	< FT	0.58 a 0.39 NNT = 2

FT - FALHA TERAPÊUTICA (NÃO ABLAÇÃO DO ESÔFAGO DE BARRETT)

ABLAÇÃO ENDOSCÓPICA DO ESÔFAGO DE BARRETT PLASMA DE ARGÔNIO (APC) <i>VERSUS</i> INIBIDOR DA BOMBA DE PRÓTONS			
ESTUDO	INTERVENÇÃO \ CONTROLE	APC	
Ackroyd R, 2004 <sup>49</sup>	APC vs IBP	= FT	-0.119 a 0.484

FT - FALHA TERAPÊUTICA (NÃO ABLAÇÃO DO ESÔFAGO DE BARRETT)

ABLAÇÃO ENDOSCÓPICA DO ESÔFAGO DE BARRETT ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA <i>VERSUS</i> INIBIDOR DA BOMBA DE PRÓTONS			
ESTUDO	INTERVENÇÃO \ CONTROLE	RADIOFREQUÊNCIA	
Shaheen NJ, 2009 <sup>35</sup>	RADIOFREQUÊNCIA vs IBP	< FT	0.651 a 0.851 NNT = 1

FT - FALHA TERAPÊUTICA (NÃO ABLAÇÃO DO ESÔFAGO DE BARRETT)

## **6 DISCUSSÃO**

---

A presença do EB e a possibilidade de progressão para neoplasia intraepitelial de baixo e alto grau são fatores determinantes da necessidade de seguimento endoscópico regular e com biópsias pelo risco de adenocarcinoma. Entretanto, a possibilidade de biópsias negativas para EB, ausência de neoplasia intraepitelial ou carcinoma nas amostras não excluem a existência destas e colocam o paciente em risco de progressão da doença. Discute-se o melhor momento de intervenção no EB, mas na presença de neoplasia intraepitelial de alto grau, pode haver concomitante adenocarcinoma em até 30% das peças cirúrgicas. Embora a esofagectomia seja historicamente o tratamento de escolha para pacientes com neoplasia intraepitelial de alto grau ou adenocarcinoma de esôfago, as terapias ablativas podem oferecer benefício em pacientes com comorbidades intensas e/ou que não desejem o ato operatório<sup>51</sup>.

O relativo longo tempo de evolução do EB para adenocarcinoma permite que tratamentos específicos sejam instituídos evitando-se o surgimento da neoplasia maligna<sup>34</sup>. Desse modo, cria-se a necessidade de determinar a melhor forma de tratamento e abordagem desses pacientes, sendo o ideal o tratamento mais seguro e efetivo, que obtenha sucesso a curto e longo prazo, com baixos custos, disponíveis na maior parte dos serviços e com curta curva de aprendizado.

Estudos randomizados e controlados representam o grupo de publicações com maior força para determinar o impacto de uma intervenção e a possibilidade de reprodução dos resultados em uma população semelhante. Entretanto, os resultados de estudos isolados podem não ser

suficientes para indicar uma mudança de conduta. Desse modo, as revisões sistemáticas e meta-análises, por agruparem estudos semelhantes, podem auxiliar na formação de opinião baseada em evidências, homogeneizada, com número suficiente nos grupos controle e intervenção.

O número de publicações deste tipo é escasso, sendo a maior parte série de casos e relatos de casos, refletindo a experiência de um determinado grupo que detém uma das tecnologias e que aprendeu a realizá-la. A disponibilidade de todos os métodos ablativos em uma determinada instituição, possibilitando a comparação entre eles, não reflete a realidade, inviabilizando o treinamento de médicos endoscopistas nas diversas técnicas e a distribuição do conhecimento, que permitiria que um determinado grupo opte pela realização de um método e outro grupo realize outra intervenção. Entretanto, a partir do momento em que há uma meta-análise utilizando-se os melhores estudos disponíveis, avaliando as diversas técnicas ablativas, demonstrando riscos e benefícios, cria-se a necessidade de adequação das instituições, seja na questão de equipamentos ou treinamento médico.

As terapias ablativas sofrem dois grandes questionamentos e que assumem importância considerável por envolverem a possibilidade de adenocarcinoma. A ablação não fornece material para estudo histopatológico e, no processo de reepitelização da área de epitélio colunar, pode estar sobreposta pelo epitélio de reparação, dificultando a adequada avaliação endoscópica e obtenção de fragmentos de biópsias.

Os tratamentos ablativos do EB, por não permitirem estudo histológico, com determinação de margens laterais e profundas e análise detalhada do epitélio colunar devem ser compreendidos como métodos passíveis de erro de interpretação ou limitados na questão da erradicação do EB.

Os segmentos nestes pacientes devem ser cuidadosos, com múltiplas biópsias e orientação ao patologista do tipo de intervenção realizada. A presença de ilhotas e glândulas abaixo do epitélio escamoso ocorre e apresenta a possibilidade de progressão displasia-câncer. A importância desse contexto está no fato de que pacientes tratados por terapias ablativas podem apresentar EDA normal e biópsias positivas para EB, displasia ou câncer<sup>34</sup>.

Há relatos isolados da ocorrência de adenocarcinoma em pacientes tratados pelas terapias ablativas, e há questionamentos se a neoplasia já estava presente antes do tratamento endoscópico. Entretanto, existem teorias de que a reepitelização escamosa protegeria eventuais ilhotas de epitélio colunar da agressão do suco biliopancreático, e assim evitaria ou postergaria a sequência: metaplasia intestinal, displasia e adenocarcinoma. A ablação também resultaria na redução do segmento metaplásico e, por consequência, do risco de adenocarcinoma. Apesar da ablação do EB, com ou sem displasia, o seguimento a longo prazo é necessário. Na atualidade, não existem marcadores de evolução para displasia e câncer, e não há como prever qual paciente terá esta evolução<sup>15,32</sup>.

A história natural das neoplasias intraepiteliais de alto grau permanece em debate, dificultando e divergindo condutas, permitindo o acompanhamento endoscópico com biópsias seriadas ou ressecção e/ou ablação endoscópica. Flejou et al.<sup>15</sup>, ressaltam que a grande maioria dos pacientes com neoplasia intraepitelial de alto grau não progridem para adenocarcinoma em alguns anos de acompanhamento, estando, portanto, o procedimento cirúrgico colocado em segundo plano, podendo haver terapia endoscópica ou acompanhamento dos pacientes com endoscopias seriadas<sup>15</sup>.

A revisão sistemática utilizando a base de dados PUBMED foi efetiva e de fácil execução, preferencialmente utilizando-se os descritores indexados no MeSH e a estruturação das perguntas sobre a forma de P.I.C.O., na qual sugere-se a utilização de descritores somente nas letras P. e I. e unidas por *AND*. A utilização do C. e O. restringe a busca podendo ocasionar perda de artigos relevantes. O emprego de *Limits* não é recomendado de rotina, exceto para idiomas e humanos, pois as indexações dos artigos sob o ponto de vista do tipo de estudo, não são totalmente exatas.

Os artigos selecionados para todas as perguntas estavam presentes na busca pelo MeSH e *Clinical Queries Narrow*, e o mesmo não foi verificado na busca com *Limits*. Ressalta-se que a busca pelo *Clinical Queries Narrow* apresenta uma redução importante do número de artigos a serem avaliados, e que isto não prejudicou a seleção. Dessa forma, indica-se preferencialmente a busca por esse filtro metodológico em detrimento dos demais. As referências bibliográficas dos estudos selecionados foram analisadas na busca por outros artigos, mas outros não foram incluídos a partir desta.



A busca e seleção de artigos pelas demais bases de pesquisa, EMBASE, LILACS e Biblioteca Cochrane, não acrescentaram outros estudos e devem ser utilizadas quando há insucesso ou restrito número de publicações na primeira (PUBMED).

Duas meta-análises publicadas (Li et al.<sup>52</sup> e Rees et al.<sup>53</sup>) referentes ao tratamento do EB, que abordam a clínica, intervenção cirúrgica e endoscópica foram avaliadas. Li et al.<sup>52</sup>, utilizaram os mesmos estudos selecionados para esta meta-análise, exceto pela inclusão de três estudos: Hage et al.<sup>54</sup>, estudaram as alterações moleculares após terapia ablativa do EB, e portanto, não compatível com os desfechos considerados para esta meta-análise; Overholt et al.<sup>50</sup> e Bright et al.<sup>55</sup> apresentam segmento de cinco anos de dois estudos incluídos. A ablação por radiofrequência não foi contemplada por Li et al.<sup>52</sup>. O estudo meta-analítico conclui que a terapia farmacológica, cirurgia antirrefluxo e tratamentos endoscópicos ablativos são promissores no tratamento do EB, embora, atualmente, os estudos não sejam suficientes para determinar benefício na prevenção e redução da ocorrência de adenocarcinoma a longo prazo<sup>52</sup>.

Rees et al.<sup>53</sup>, em meta-análise, consideraram o estudo Luman et al.<sup>56</sup>, que aborda o tratamento do EB por laser, sendo randomizado apenas oito pacientes, quatro para o grupo controle e quatro para a intervenção, restringindo a possibilidade de conclusão. Em estudo não randomizado, a completa regressão ocorreu em 40%<sup>57</sup>. Incluem estudo Mackenzie et al.<sup>58</sup>, que compara a mesma intervenção com substâncias diferentes, 5-ALA e a porfirina sódica. Ambos estudos nesta meta-análise não foram incluídos,

mas utilizados para discussão. As terapias ablativas apresentam um crescente aumento de indicações no manejo dos pacientes com EB e displasia, e atualmente apontam para um maior benefício da radiofrequência em relação à terapia fotodinâmica. Entretanto, são necessários estudos a longo prazo antes de ser aplicada em larga escala e para a determinação da redução do risco de adenocarcinoma<sup>53</sup>.

O tratamento clínico do EB, sem hérnia hiatal, com medicações relacionadas à inibição ou à redução da secreção ácida auxiliam no retardo de progressão em extensão do EB e da displasia, mas raramente na redução do segmento e/ou seu desaparecimento. O tratamento cirúrgico da DRGE atua reduzindo a exposição do epitélio de Barrett e escamoso às secreções gastroduodenais, com resultados semelhantes ao tratamento clínico. Em estudo randomizado e controlado, Parrilla et al.<sup>59</sup> compararam o tratamento clínico com a cirurgia para DRGE em pacientes com EB. Em seguimento médio de cinco anos, a ausência completa da metaplasia intestinal não ocorreu em nenhum caso. A incidência de esofagite e estenoses secundárias ao refluxo foi estatisticamente superior nos pacientes tratados clinicamente ( $p < 0.05$ ). Considerando o desfecho neoplasia, não houve diferença entre os dois grupos (5% - tratamento clínico; 3% após fundoplicatura).

A avaliação isolada de três estudos randomizados e controlados, utilizando como terapia ablativa o APC *versus* PDT apresenta discordância de qual seria o método de escolha.

Em estudo realizado por Hage et al.<sup>42</sup> e Raganuth et al.<sup>44</sup> o tratamento com PDT em comparação com APC apresenta números semelhantes de

falhas terapêuticas, sem diferença estatística. Entretanto, Kelty et al.<sup>43</sup> relatam aumento do risco na utilização do PDT e em decorrência da heterogenicidade da meta-análise (82%) e peso deste estudo (47,4%), acarretando suficiente influência na meta-análise. Na meta-análise dos três estudos apresentados, obtem-se número total para o grupo intervenção de 74 pacientes, com 31 eventos, e para o grupo controle de 78 pacientes e, 21 eventos. Os resultados demonstram que, apesar de ambas as formas de ablação serem efetivas, a intervenção apresenta aumento do risco de falha terapêutica, ARA -0,14 (-0,02 a -0,27), NNH = -7 em seguimento de quatro a 12 meses.

A ablação pela PDT requer um menor número de sessões quando comparada ao APC, sendo respectivamente duas e quatro sessões em estudos isolados. Ressalta-se que a utilização do APC é de baixo custo, de fácil execução e amplamente disponível.

Em seguimento variável a presença de glândulas intestinalizadas no tecido de reparação é menor no grupo intervenção (PDT – 12%) em relação ao APC (19%). Raganuth et al.<sup>44</sup>, quando considera o desfecho ablação da displasia obtêm resultados favoráveis à intervenção (PDT), com 77% de resolução *versus* 67% em doze meses. O mecanismo claro não está estabelecido, mas a substância fotossensível provavelmente acumula-se em tecidos com maior atividade celular, tal como é o epitélio metaplásico.

O ALA, na dose de 60mg/Kg, utilizado por Hage et al.<sup>42</sup> e Kelty et al.<sup>43</sup>, apresenta duração a sensibilidade da luz reduzida em relação à porfirina sódica (Raganuth et al.<sup>44</sup>), e menor risco de estenose. Em estudo randomizado e controlado, Mackenzie et al.<sup>58</sup> avaliaram a dose e tipo de luz

relacionados a maior benefício, considerando o ALA e a porfirina sódica. Relatam que pacientes que utilizaram ALA na dose de 60mg/kg e luz vermelha apresentaram maior benefício na erradicação da neoplasia intraepitelial de alto grau (89%), e ausência de adenocarcinoma no segmento de 36 meses.

A proliferação celular no EB apresenta índices aumentados quando correlacionada com taxa de proliferação de epitélio colunar de sitio não metaplásico, estando este evento associado a um processo de desregulação do ciclo de divisão celular, podendo favorecer a eficácia da PDT<sup>60</sup>.

Os efeitos colaterais selecionados foram dor torácica e estenose, sendo o primeiro geralmente com manifestações precoces, e o segundo, tardias. A meta-análise aponta que o tratamento com PDT aumenta o risco de dor torácica (dano) em comparação com os pacientes tratados com APC, com ARA -0,13 (-0,02 a -0,23),  $p < 0,05$ , NNH = -7 e heterogenicidade da análise de 90%. Ressalta-se que este efeito colateral é de curta duração, sem outras repercussões clínicas e com evolução favorável, sem sequelas.

Hage et al.<sup>42</sup>, Kelty et al.<sup>43</sup> e Raganuth et al.<sup>44</sup> concluem que o tratamento com PDT em comparação com APC obtêm número semelhante de estenoses após ablação (ausência de diferença estatística) com heterogenicidade nula.

A utilização da ablação por MPEC associado ao inibidor da bomba de prótons parece promover ablação e reepitelização colunar na maior parte das séries de casos relatadas. Em alguns pacientes a reepitelização não ocorre de forma completa, podendo haver a presença de ilhas de

epitélio colunar metaplásico na superfície ou sob o tecido escamoso. Dois estudos com força de evidência e grau de recomendação B e 2B, respectivamente, avaliaram o tratamento endoscópico do EB pelo MPEC e APC. Dulai et al.<sup>45</sup> apresentam resultados que demonstram não haver diferença entre MPEC e APC,  $p>0,05$ . O número de sessões necessárias para ablação foi menor no grupo intervenção (média de 2.8) em relação ao grupo controle (média de 3.8), sem diferença estatística. No estudo realizado por Sharma et al.<sup>46</sup>, os resultados são semelhantes aos descritos acima, não havendo diferença da intervenção em relação ao controle. O tratamento endoscópico em ambos os grupos eram realizados com periodicidade semelhante (quatro a oito semanas) e no máximo em seis sessões. A meta-análise dos estudos resultam em número total para o grupo intervenção de 42 e 9 eventos, e no grupo controle número de 45, com 16 eventos. Os números obtidos na meta-análise refletem os resultados individuais dos estudos, com números semelhantes de falhas terapêuticas após ablação,  $p>0,05$  e heterogenicidade nula.

Nos estudos selecionados à dor torácica, apresenta-se como a complicação mais relevante, com manifestações geralmente precoces e evolução favorável. Dulai et al.<sup>45</sup> e Sharma et al.<sup>46</sup> relatam diversos efeitos colaterais, tal como sangramento, perfuração, dor à deglutição e febre. Em meta-análise os estudos demonstram não haver diferença entre os grupos,  $p>0,05$ , com heterogenicidade de 68%. Desta forma, a ablação por MPEC e APC são efetivas no tratamento endoscópico do EB com baixo custo, segurança e disponíveis na maioria dos centros.

A ablação por PDT *versus* IBP foi avaliada por dois estudos randomizados e controlados e considerados para a meta-análise. Embora os estudos apresentem populações diferentes (displasia de baixo e alto grau) e mediadores da intervenção distintos (ácido 5-aminolevulínico e porfirina sódica), consideram-se para a avaliação os dados da ablação completa do EB e o tipo de terapia ablativa utilizada (PDT). No estudo Ackroyd et al.<sup>47</sup>, os autores avaliaram o tratamento endoscópico com ALA-PDT e luz verde associado ao IBP *versus* IBP em pacientes com EB e neoplasia intraepitelial de baixo grau. O estudo demonstra o benefício da intervenção sob o controle reduzindo o risco de falha terapêutica, RRA = 0,778, NNT = 1 e  $p < 0,05$ . Overholt et al.<sup>48</sup> demonstraram o benefício do tratamento ablativo pela PDT e porfirina sódica com luz vermelha em associação ao omeprazol *versus* IBP sendo, RRA = 0,429, NNT = 2 e  $p < 0,05$ . Em meta-análise com número total de pacientes no grupo intervenção de 156, e 75 eventos, e no IBP, de 88 e 84, respectivamente, torna-se evidente que a intervenção apresenta clara redução do risco de falha terapêutica em relação ao IBP isolado em seguimento de seis meses, RRA 0,49 (0,58 a 0,39),  $p < 0,05$  e NNT = 2. A heterogenicidade da meta-análise é de 98% com um estudo (Overholt et al.<sup>48</sup>), representando peso de 83,8%. Em seguimento de cinco anos, 77% (106/138) dos pacientes tratados com PDT não apresentavam displasia de alto grau, contra 39% (27/70) do grupo IBP,  $p < 0,0001$ . Considerando o desfecho secundário, evolução para câncer, a intervenção também mostrou-se efetiva,  $p < 0,027$ <sup>50</sup>.

Os efeitos colaterais considerados foram dor torácica, estenose e fotossensibilidade. Na maior parte dos estudos ou em meta-análise, esses efeitos estão claramente relacionados à intervenção, caracterizando dano, com  $p < 0,05$  e NNH entre -2 a -3. As medicações utilizadas no grupo IBP para reduzir ou inibir a secreção ácida são as mesmas utilizadas para o grupo intervenção, e não apresentam reações do tipo dor torácica, estenose ou fotossensibilidade.

O tratamento endoscópico por APC *versus* IBP foi comparado em apenas um estudo, o que não permite realizar meta-análise. Ackroyd et al.<sup>49</sup> avaliaram uma população composta por pacientes com EB e válvula antirefluxo, submetidas ao tratamento endoscópico pelo APC *versus* IBP. Em seguimento de um ano, no grupo controle, o EB estava presente à endoscopia em 17/20 pacientes, sendo que houve regressão parcial em onze casos e aumento da extensão do EB em dois pacientes. Nos pacientes tratados com APC, o EB estava presente no exame de endoscopia em 8/19 pacientes, havendo diferença significativa entre os dois grupos com redução do risco de falha terapêutica (RRA 0,429; 0,157 a 0,701) e NNT = 2. Nos pacientes tratados e sem EB após um ano, 10/11 não apresentavam EB no seguimento de um mês após a última sessão. Em um paciente, com EB resolvido por ablação no seguimento de um mês e que ocorreu recorrência em 12 meses, as manifestações clínicas de DRGE estavam presentes e a EDA notam-se perda da funduplicatura e ilhotas de epitélio colunar.

No exame histopatológico, considerado o padrão-ouro para o diagnóstico de EB, observa-se que no grupo controle, 10/20 pacientes não

apresentaram resposta ao tratamento clínico e 6/19 pacientes realmente não apresentavam EB, apesar da discordância com o exame de EDA em dois casos. Realizou-se teste de  $\chi^2$ , não havendo diferença estatística que demonstre redução ou aumento do risco de falha terapêutica entre os grupos. Em nenhum caso de EB após 12 meses houve diagnóstico de displasia ou câncer no grupo tratado por APC e com resposta parcial após um mês da última sessão. A presença de glândulas colunares subepiteliais ocorreu em 35% dos pacientes após um mês do término do tratamento ablativo e em 5% (um paciente) no seguimento de 12 meses. A média do número de intervenções necessárias para ablação por APC foi de três (2 a 4 sessões). Procedimentos cirúrgicos associados a tratamento clínico com o objetivo de reduzir a progressão do EB ou da displasia não apresentam resultados expressivos. Em seguimento de cinco anos, a maior parte dos pacientes não apresentam EB e o desenvolvimento de displasia ocorreu em dois pacientes pertencentes ao grupo controle<sup>55</sup>.

Ressalta-se que, em até 20% dos casos, as biópsias de esôfago em áreas suspeitas de EB são negativas, e a confirmação histológica torna-se presente em exames subsequentes em protocolos de seguimento<sup>5,6</sup>.

Diversos pacientes no grupo tratados por APC apresentaram efeitos colaterais. Entretanto, não se verificou a ocorrência de sintomatologia e/ou complicações graves imediatas, como sangramento, perfuração e estenose. Não houve relatos de sintomatologia ou complicações no grupo IBP. Após cinco anos, dois pacientes apresentavam estenose esofágica e foram submetidos à dilatação<sup>55</sup>.



A ablação por radiofrequência foi avaliada em estudo randomizado e controlado realizado por Shaheen et al.<sup>35</sup>, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do emprego da radiofrequência *versus* IBP na erradicação da displasia e da metaplasia intestinal.

A análise por intenção de tratamento, considerando os 127 pacientes randomizados, demonstra que 77,4% de todos os pacientes submetidos à ablação pelo sistema HALO (intervenção), após 12 meses, não apresentavam metaplasia intestinal em comparação ao grupo IBP (2,3%), com redução do risco de falha terapêutica, RRA 0,751 (0,651 A 0,851),  $p < 0,001$  e NNT = 1. Observa-se também completa erradicação da displasia de baixo e alto grau (90,5 e 81%) com a radiofrequência assumindo papel de destaque na redução da incidência de câncer em relação ao grupo controle (1/84 grupo intervenção; 4/43 no grupo controle). Três pacientes apresentaram complicações graves e que necessitaram de internação hospitalar. As complicações foram: hemorragia em paciente cardiopata, dor torácica imediatamente após a intervenção, e dor torácica e náuseas oito dias após o procedimento. Todos os pacientes foram tratados clinicamente ou por EDA, não necessitando de intervenção cirúrgica.

Neste contexto, o emprego do sistema HALO apresenta eficácia e segurança para o tratamento ablativo, mas estudos e seguimentos a longo prazo são necessários, em especial randomizados e controlados com os demais métodos existentes para determinar o real benefício desta nova tecnologia.

A área de EB tratada pelas terapias ablativas deve estender-se por todo o segmento de Barrett. Em estudo realizado por Buttar et al.<sup>61</sup>, com 41 pacientes tratados com esofagectomia para câncer precoce, seis pacientes apresentavam outro foco de neoplasia no segmento e 28 displasia de alto grau multifocal no Barrett longo<sup>62</sup>. A espessura do EB é de cerca de 0,6 mm. As terapias ablativas atualmente empregadas apresentam profundidade de ablação que varia entre 1 e 6 mm, sendo crioterapia 1-4 mm, NdYAG laser 4-6 mm, PDT 2 mm, MPEC 1.7-4.8 mm e APC 1-3 mm, permitindo a ablação por completo, em espessura do EB<sup>34,63</sup>.

Em estudo prospectivo, Pinotti et al.<sup>64</sup>, relatam a experiência do Departamento de Cirurgia e do Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A ablação por plasma de argônio foi realizada em 19 pacientes previamente submetidos à funduplicatura. Em seguimento médio de 17 meses, todos os pacientes obtiveram completa ablação do epitélio de Barrett com reepitelização escamosa. Em 67% dos pacientes foi necessária a realização de duas sessões. As avaliações dos dados sugerem que o método é eficaz, com boa aceitabilidade e baixa morbidade.

A revisão sistemática, meta-análise e avaliação de estudos isolados apresentam limitações. A maior parte dos estudos, apesar de comporem os melhores graus de recomendação, força de evidência e JADAD disponíveis atualmente na literatura, podem em parte ser considerados de alta qualidade (grau de recomendação A e JADAD  $\geq 3$ ). Na maior parte dos estudos, o endoscopista e o paciente não podem desconhecer a intervenção ou

ausência desta podendo ocasionar avaliações subjetivas, parcialmente corrigidas pela análise histopatológica, na qual o observador não requer conhecimento do grupo alocado. Os estudos alocados no mesmo grupo, apresentam variações populacionais, de desfecho primário e secundário, variações técnicas (substância, dose, número de intervenções e modo execução) e seguimento, ocasionando heterogenicidade da amostra.

Avaliando as diversas modalidades de tratamentos e a comparação entre elas, além do tratamento clínico isolado nota-se que as terapias ablativas, quando indicadas, devem ser empregadas em detrimento do tratamento clínico isolado. A escolha entre as diversas intervenções requer cuidado, pois, em sua maioria, os resultados são semelhantes e seguimentos a longo prazo (cinco anos) são escassos, mas a favor da intervenção e com redução do risco de adenocarcinoma.

Entre as opções terapêuticas, verifica-se que a terapia fotodinâmica apresenta resultados expressivos em relação ao uso isolado do inibidor da bomba de prótons e, apesar de não ser superior à ablação por plasma de argônio na meta-análise é eficaz na ablação do EB. Contudo, a ablação por plasma de argônio não mostrou diferença estatística em relação ao uso isolado do inibidor da bomba de prótons na avaliação histológica, embora tenha apresentado significância na avaliação endoscópica, mas é superior a terapia fotodinâmica na meta-análise. A ablação por eletrocoagulação multipolar mostra-se semelhante ao argônio. A ablação por radiofrequência, em comparação com o uso isolado do inibidor da bomba de prótons, em um estudo, é efetiva ( $p < 0,01$ ). Avaliando o conjunto de informações, em artigos

isolados ou meta-análise, sugere-se que as terapias ablativas (fotodinâmica, eletrocoagulação multipolar, argônio e radiofrequência) para EB podem ser empregadas com segurança e que resultados na ablação do EB, neoplasia intraepitelial e risco de adenocarcinoma são expressivos, embora com validação a longo prazo escassa. A escolha entre as técnicas deve considerar o conhecimento e aceitação pelo paciente, disponibilidade do método, habilidade de execução, custo e possibilidade de seguimento e reintervenção a longo prazo. O benefício da combinação dos métodos não está estabelecido. A crioterapia e o laser não devem ser empregados, exceto em protocolos de pesquisa.

A decisão de indicar a terapia ablativa para pacientes com EB é difícil. Diversos estudos, apontam benefício a curto prazo, mas o futuro desses pacientes é incerto. Considera-se a possibilidade de recorrência, da existência de epitélio colunar abaixo do tecido de reparação e da ablação incompleta. Simplesmente acompanhar, parece pouco ou cômodo, mas talvez seja seguro. Não indicar as terapias ablativas pode ser seguro, mas as técnicas ablativas também são. Atualmente, frente a um paciente com EB sem displasia ou com displasia de baixo grau, ambas as decisões, intervir ou seguir, estão corretas, e caso opte pela intervenção, é recomendável, baseando-se na meta-análise, que realize APC ou MPEC. Nos pacientes com EB e displasia de alto grau, a intervenção está indicada pelo alto risco de progressão para adenocarcinoma ou coexistência deste. A escolha entre as terapias endoscópicas ou ressecção cirúrgica deve considerar principalmente a opinião do paciente orientado, e esta, mesmo que

suportada por medicina baseada em evidências, na confiança na equipe, respeita sobretudo o desejo de como quer viver e os risco a que está disposto correr.

Sugere-se a necessidade de realizar estudos randomizados e controlados, com seguimento mínimo de cinco anos, que considerem como desfecho a evolução para adenocarcinoma, permitindo determinar a eficácia, segurança e benefício das diferentes modalidades de tratamento ablativos.

## **7 CONCLUSÕES**

---

A ablação por plasma de argônio apresenta eficácia superior à terapia fotodinâmica.

A ablação por plasma de argônio e eletrocoagulação multipolar apresentam resultados efetivos e semelhantes.

A terapia fotodinâmica apresenta eficácia em relação ao uso isolado do inibidor da bomba de prótons.

A terapia fotodinâmica apresenta aumento do risco de dor torácica em relação ao plasma de argônio, e não há diferença estatística em relação à estenose.

A ablação por plasma de argônio e a eletrocoagulação multipolar apresentam resultados semelhantes para o desfecho dor torácica.

A terapia fotodinâmica apresenta aumento do risco para dor torácica, estenose e fotossensibilidade em relação ao uso isolado do inibidor da bomba de prótons.

Não há dados suficientes para demonstrar a eficácia da ablação por plasma de argônio em relação ao uso isolado do inibidor da bomba de prótons.

A radiofrequência apresenta eficácia quando comparado ao uso isolado do inibidor da bomba de prótons.

A ablação por plasma de argônio e a radiofrequência são seguras, com efeitos colaterais e complicações de fácil manejo clínico ou endoscópico.

## **8 ANEXOS**

---



ANEXO A - Tabela 16 – Classificação Oxford

Grau de Recomendação	Nível da Evidência	Tratamento/Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/Prevalência de Síntomas
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Coortes desde o início da doença ou Critério Prognóstico validado em diversas populações	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Diagnósticos nível 1	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte (comparação ou prospectiva)
	1B	Ensaió Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito	Coorte, desde o início da doença, com perda <20%	Coorte validada, com bom padrão de referência	Estudo de Coorte (comparação ou prospectiva) com poucas perdas
	1C	Resultados Terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Critério Prognóstico validado em uma única população	Série de Casos do tipo "tudo ou nada"	Série de Casos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Coortes Históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratadas ou em tratamento sintomático randomizado	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 2	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível > 2b
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaió Clínico Randomizado de Manuseio Quilobale)	Estudo de coorte histórica	Coorte Exploratória com bom padrão de referência	Estudo de coorte histórica (coorte retrospectiva) ou com seguimento de casos com grande número de perdas
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (outcomes research)	Observação de Evoluções Clínicas (outcomes research)		Estudo Ecológico
C	3A	Estudo Ecológico		Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 3b	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos de nível > 3b
	3B	Estudo Caso-Controlle		Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controlle de menor qualidade)	Série de Casos (e coorte prognóstica de menor qualidade)	Estudo caso-controlle ou padrão de referência não independente	Série de Casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de Especialista sem avaliação crítica ou baseada em mistérios básicos (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

## ANEXO B, Tabela 17 – Resultado PMID – Crioterapia

## ARTIGOS EXCLUÍDOS - CRIOTERAPIA

19951795  
 19028211  
 18656828  
 16101236  
 10697663  
 10520892

## ARTIGOS INCLUÍDOS - CRIOTERAPIA

NENHUM ARTIGO SELECIONADO

## ANEXO C, Tabela 18 – Resultado PMID – Laser

## ARTIGOS EXCLUÍDOS - ABLAÇÃO POR LASER

20091557	17519491	16246712	15128485	12408497	10968868	10091280	9298373
20076880	17489788	16130939	15022019	12362099	10929628	10078449	9014771
19960995	17373922	16118910	15017666	12297761	10925965	10048955	8934180
19500743	17354121	16101236	15017662	12220421	10899255	10049444	9612190
19391063	17311657	16036520	15013713	12071090	10885956	10049442	8853248
19190970	17294308	15932166	14752635	12060040	10840296	9935336	8853245
19065487	17190758	15863379	14722558	12060039	10716690	9869739	8698231
19057983	17163333	15812402	14722550	11901929	10697663	9869716	8540516
18927283	17038840	15812401	14722539	11749941	10692768	9869715	7646683
18676772	17037776	15793884	14629103	11674961	10675819	9864512	7720970
18656828	16928252	15771761	14499770	11427867	10644184	9790352	7812646
18279860	16905695	15754401	12841655	11396051	10605403	9772036	7987617
18251146	16905690	15747533	12677705	11370603	10546393	9772033	8042041
18043104	16881194	15729232	12582755	11356995	10522363	9612928	8500746
17934978	16817835	15729231	12516065	11319449	10494693	9511800	8500727
17725936	16787771	15606390	12492182	11288739	10457346	9500226	8495851
17679388	16772830	15586364	12471537	11185451	10420937	9378378	7646583
17635386	16428037	15383760	12427775	11034574	10354840	9445108	8425450
17610005	16376846	15257314	12427769	11007214	10235186	9427496	1397928
17551066	16265286	15138203	12424853	10980951	10202056	9347188	8698207

## ARTIGOS INCLUÍDOS - ABLAÇÃO POR LASER

NENHUM ARTIGO SELECIONADO

## ANEXO D, Tabela 19 – Resultado PMID – PDT

ARTIGOS EXCLUÍDOS - ABLAÇÃO POR PDT							
20461081	18374023	16788927	15901944	14648421	11967675	10967762	9689516
20363412	18345960	16760758	15863379	14629104	11923127	10945504	9612928
20146023	18279860	16733105	15844019	12966852	11901929	10899256	9612190
20091557	18277476	16723253	15812402	12900536	11868977	10899255	9595228
19959164	18269644	16609754	15812401	12892511	11846630	10885958	9531692
19951793	18254264	16604738	15773836	12872083	11845368	10729735	9500226
19817671	18201472	16571884	15718860	12870783	11749941	10715983	9496934
19524578	18076737	16566736	15712648	12841655	11726842	10697663	9375613
19500743	17725936	16428037	15711006	12783347	11685924	10692768	9328978
19474724	17643708	16376846	15696847	12702566	11605700	10675819	9298373
19463651	17643436	16338648	15672050	12699249	11560793	10672532	9255706
19461512	17610005	16337389	15586364	12677705	11486333	10546561	9189080
19356635	17534685	16299782	15569115	12566619	11471391	10433046	9101262
19356634	17431509	16293098	15557950	12510459	11396051	10420937	8853245
19287464	17408660	16265286	15542506	12477751	11370603	10377469	8792687
19275509	17325482	16265153	15490483	12440553	11356995	10354840	8774572
19240171	17323330	16246712	15489650	12430146	11355915	10235186	8774565
19065486	17185193	16234638	15455964	12424853	11322361	10091280	8709826
19058387	17185081	16212006	15361092	12408497	11265671	10078449	8454152
19057983	17185080	16197527	15320770	12362219	11265670	10049444	7812646
18996379	17168128	16189774	15173809	12362099	11263447	10049443	7569560
18950764	17162237	16185985	15138200	12220421	11207506	10049442	7557191
18790149	17055875	16185961	15079134	12208031	11185451	10037346	7557181
18656828	16984528	16185960	15017665	12195146	11184664	9869739	7557179
18625133	16967312	16130939	15017662	12173080	11075587	9869731	
18619447	16888905	16101236	15013713	12145415	11034574	9869715	
18553366	16884539	16032707	14983805	12072600	11007214	9867087	
18538141	16881194	15990815	14752635	12071090	11006868	9864512	
18427992	16879035	15990048	14725580	12060040	11005326	9744510	
18383889	16858497	15930990	14722550	12060039	10982754	9721704	
ARTIGOS INCLUÍDOS - ABLAÇÃO POR PDT							
16185958	16118910	15606390	15138203				

## ANEXO E, Tabela 20 – Resultado PMID – MPEC

ARTIGOS EXCLUÍDOS - MPEC							
20544388	19602454	19065489	17519491	16130939	14551857	11685924	10078449
20405211	19506438	19065488	17364152	16118910	12917762	11578292	10049444
20376094	19500740	19065487	17354121	16101242	12917761	11413122	10049442
20352597	19491850	19058123	17258976	16101241	12841655	11375576	9869739
20146164	19474724	19028211	17258974	16101240	12698866	11374734	9867088
20146023	19474433	18704598	17258973	16101236	12677705	11360048	9864512
20140837	19474425	18656828	17185193	15990048	12566619	11356995	9824599
20091557	19463651	18625133	17180281	15930613	12477752	11323578	9824593
20074750	19461512	18577474	17168128	15888799	12477751	11322361	9647377
19951794	19394011	18561930	17122630	15812402	12408482	11293760	9607488
19888235	19343021	18549813	16997166	15729232	12405027	11006868	9595228
19817671	19322615	18494132	16905690	15696847	12185929	10968845	9543526
19816748	19296171	18494131	16881194	15605025	12134614	10885956	9331147
19810280	19275509	18459076	16866860	15361098	12060040	10729735	9298373
19806096	19272389	18459075	16788927	15079134	12060039	10697663	8934157
19788932	19263139	18459074	16571884	15013713	12019505	10520829	8853245
19757360	19251169	18374023	16520707	14765307	11937283	10425408	7485016
19746317	19188715	18355819	16479423	14722562	11866262	10425407	
19731411	19174783	18277476	16299789	14641289	11866260	10425406	
19726777	19161747	18254264	16293098	14629102	11768825	10228250	
19711128	19160152	18251146	16265286	14629101	11756909	10202056	
19610568	19072339	17725936	16197527	14595320	11749941	10091280	
ARTIGOS INCLUÍDOS - MPEC							
16905695	15729231						

## ANEXO F, Tabela 21 – Resultado PMID – APC

ARTIGOS EXCLUÍDOS - ABLAÇÃO POR APC							
20091557	17635386	16905690	15863379	15017666	11674961	10494693	9772033
20076880	17551066	16881194	15812402	15017662	11427867	10420937	9612928
19960995	17519491	16817835	15812401	14722558	11319449	10354840	9427496
19190970	17489788	16787771	15793884	14722550	11288739	10235186	8934180
19065487	17373922	16772830	15771761	12582755	10968868	10202056	8853248
18656828	17354121	16376846	15754401	12471537	10929628	10048955	8853245
18279860	17311657	16265286	15747533	12427775	10925965	9935336	7720970
18251146	17294308	16246712	15729232	12427769	10840296	9869739	
18043104	17190758	16130939	15586364	12424853	10716690	9869716	
17934978	17038840	16101236	15383760	12408497	10692768	9869715	
17725936	17037776	16036520	15128485	12362099	10546393	9864512	
17679388	16928252	15932166	15022019	11749941	10522363	9772036	
ARTIGOS INCLUÍDOS - ABLAÇÃO POR APC							
16905695	16118910	15729231	15606390	15138203	14722539		

**ANEXO G, Tabela 22 – Resultado PMID – Radiofrequência****ARTIGOS EXCLUÍDOS - ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA**

20544388	19506438	19065489	17258976	14551857
20405211	19711128	19065488	17258974	12698866
20376094	19602454	19058123	17258973	12477752
20352597	19500740	19028211	17185193	12477751
20146164	19491850	18704598	17180281	12405027
20146023	19474724	18656828	17168128	12185929
20140837	19474433	18577474	19610568	12019505
20091557	19463651	18561930	16997166	11866262
20074750	19461512	18549813	16866860	11578292
19951794	19394011	18494132	16788927	11375576
19888235	19343021	18494131	16479423	11322361
19817671	19322615	18459076	16299789	9298373
19816748	19275509	18459075	16293098	
19810280	19272389	18459074	16265286	
19806096	19263139	18374023	16130939	
19788932	19188715	18355819	16118910	
19757360	19174783	18277476	15990048	
19746317	19161747	19251169	15888799	
19731411	19160152	17364152	15605025	
19726777	19072339	17354121	14595320	

**ARTIGOS INCLUÍDOS - ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA**

19474425

## **9 REFERÊNCIAS**

---

1. Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery*. 1957;41:881-94.
2. Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Malignant degeneration of Barrett's esophagus clinical point of view. *Recent Results Cancer Res*. 2000;155:42-53.
3. Dent J. Barrett's esophagus: a historical perspective, an update on core practicalities and predictions on future evolutions of management. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(Suppl. 1):11-30.
4. Morales CP, Spechler SJ. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction? Barrett's, bacteria, and biomarkers. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):759-62.
5. Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(7):1028-32.
6. Jones TF, Sharma P, Daaboul B, Cherian R, Mayo M, Topalovski M, et al. Yield of intestinal metaplasia in patients with suspected short segment Barrett's esophagus on repeat endoscopy. *Dig Dis Sci*. 2002;47:2108-11.
7. van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. *Gut*. 2005;54:1062-6.
8. Robertson L. A new horizon – recommendations and treatment guidelines for Barrett's esophagus. *Gastroenterol Nursing*. 2009;31(3):202-10.
9. Richter J. Gastroesophageal reflux disease. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, et al. *Textbook of gastroenterology*. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.

10. Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut*. 2005;54(Suppl 1):i1-i5.
11. Sharma P, Sidorenko EI. Are screening and surveillance for barrett's oesophagus really worthwhile? *Gut*. 2005;54(Suppl 1):i27-i32.
12. 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(7):1033-6.
13. DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy. *Ann Surg*. 2000;231:303-21.
14. Lopes CV, Pereira-Lima JC, Hartmann AA, Tonelotto E, Salgado K. Displasia no esôfago de Barrett – concordância intra e interobservador na análise histopatológica. *Arq Gastroenterol*. 2004;41(2):79-83.
15. Flejou JF. Barrett's oesophagus: from metaplasia to dysplasia and cancer. *Gut*. 2005;54(Suppl 1):i6-i12.
16. Mueller J, Werner M, Siewert JR. Malignant progression in Barrett's esophagus? Pathology and molecular biology. *Recent Results Cancer Res*. 2000;155:31-41.
17. Curvers WL, Ten Kate FJ, Krishnadath KK, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1523-30.
18. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340:825-31.
19. Szachnowicz S. *Adenocarcinoma no esôfago de Barrett: aspectos histopatológicos e imunohistoquímicos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003.



20. Szachnowicz S, Cecconello I, Iriya K, Marson AG, Takeda FR, Gama-Rodrigues JJ. Origin of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: p53 and Ki67 expression and histopathologic background. *Clinics*. 2005;60(2):103-12.
21. Pollara WN. Esôfago de Barrett: diagnostico, tratamento e seguimento tardio [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1987.
22. Nishimaki T, Holsher AH, Schuler M, Becker K, Muto T, Siewert JR. Histopathologic characteristics of early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Cancer*. 1991;68:1731-6.
23. Sikkema M, De Jonge PJF, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:235-44.
24. Sharma P. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2009;361:2548-56.
25. Edwards MJ, Gable DR, Lentsch AB, Richardson JD. Rationale for esophagectomy as the optimal therapy for esophagus. *Gastroenterology*. 1995;109:1541-6.
26. Heitmuller RF, Redmond M, Hamilton SR. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: an indication for profilactic esophagectomy. *Ann Surg*. 1996;224:66-71.
27. Gress GF. Endoscopic management of Barrett's esophagus. *Am Soc Gastrointest Endosc*. 2009;16(3).
28. Berenson MM, Johnson TD, Markowitz NR, Buchi KN, Samowitz WS. Restoration of squamous after ablation of Barrett's esophageal epithelium. *Gastroenterology*. 1993;104:1686-91.

29. Johnston MH. Cryotherapy and other newer techniques. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2003;13:491-504.
30. Bremner CG, DeMeester TR. Proceedings from an international conference on ablation therapy for Barrett's mucosa. *Dis Esophagus*. 1998;11:1-27.
31. Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's oesophagus: follow-up in 100 patients. *Gastroint Endosc*. 1999;419:1-7.
32. Wang KK. Current status of photodynamic therapy of Barrett's esophagus. *Gastroint Endosc*. 1999;49:20-3.
33. Gossner L, Stolte M, Sroka R, et al. Photodynamic ablation of High-Grade dysplasia and early cancer in columnar lined Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid. *Gastroenterology*. 1998;114:440-55.
34. Barr H, Stone N, Rembacken B. Endoscopic therapy for Barrett's oesophagus. *Gut*. 2005;54:875-84.
35. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med*. 2009;360(22):2277-88.
36. Seewald S. Circunferencial EMR and complete removal of Barrett's epithelium? A new approach to management of Barrett's esophagus containing high grade intraepithelial neoplasia and intramucosal carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:854-9.
37. Soehndra N. Endoscopic snare mucosectomy in the esophagus without any additional equipment? A simple technique for resection of the flat early cancer. *Endoscopy*. 1997;29:380-3.

38. Hur C, Wittenberg E, Nashioka NS, Gazelle GS. Patient preferences for the management of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci.* 2005;50(1):116-25.
39. Wani S, Puli SR, Shaheen NJ, Westhoff B, Slehria S, Bansal A, et al. Esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus after endoscopic ablative therapy: a meta-analysis and systemic review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:502-13.
40. Sharma P, Falk GW, Sampliner R, Spechler SJ, Wang K. Management of nondysplastic Barrett's esophagus: where are we now? *Am J Gastroenterol.* 2009;104:805-8.
41. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials.* 1996;17:1-12.
42. Hage M, Siersema PD, van Dekken H, Steyerberg EW, Haringsma J, van de Vrie W, et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy versus argon plasma coagulation for ablation of Barrett's oesophagus: a randomised trial. *Gut.* 2004;53(6):785-90.
43. Kelty CJ, Ackroyd R, Brown NJ, Stephenson TJ, Stoddard CJ, Reed MW. Endoscopic ablation of Barrett's oesophagus: a randomized-controlled trial of photodynamic therapy vs. argon plasma coagulation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(11-12):1289-96.
44. Raganath K, Krasner N, Raman VS, Haqqani MT, Phillips CJ, Cheung I. Endoscopic ablation of dysplastic Barrett's oesophagus comparing argon plasma coagulation and photodynamic therapy: a randomized prospective trial assessing efficacy and cost-effectiveness. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(7):750-8.
45. Dulai GS, Jensen DM, Cortina G, Fontana L, Ippoliti A. Randomized trial of argon plasma coagulation vs. multipolar electrocoagulation for ablation of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(2):232-40.

46. Sharma P, Wani S, Weston AP, Bansal A, Hall M, Mathur S, et al. A randomised controlled trial of ablation of Barrett's oesophagus with multipolar electrocoagulation versus argon plasma coagulation in combination with acid suppression: long term results. *Gut*. 2006;55(9):1233-9.
47. Ackroyd R, Brown NJ, Davis MF, Stephenson TJ, Marcus SL, Stoddard CJ, et al. Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's oesophagus: a prospective, double blind, randomised, placebo controlled trial. *Gut*. 2000;47(5):612-7.
48. Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK, Canto MI, Burdick S, Haggitt RC et al. International Photodynamic Group for High-Grade Dysplasia in Barrett's esophagus. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(4):488-98.
49. Ackroyd R, Tam W, Schoeman M, Devitt PG, Watson DI. Prospective randomized controlled trial of argon plasma coagulation ablation vs. endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus after antireflux surgery. *Gastrointest Endosc*. 2004;59(1):1-7.
50. Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, Lightdale CJ, Kimmey M, Nava HR, Sivak MV Jr, Nishioka N, Barr H, Marcon N, Pedrosa M, Bronner MP, Grace M, Depot M. International Photodynamic Group for High-Grade Dysplasia in Barrett's esophagus. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc*. 2007;66(3):460-8.
51. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2002;346:1128-37.
52. Li YM, Li L, Yu CH, Liu YS, Xu CF. A systematic review and meta-analysis of the treatment for Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*. 2008;53(11):2837-46.

- 
53. Rees JR, Lao-Sirieix P, Wong A, Fitzgerald RC. Treatment for Barrett's oesophagus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD004060.
  54. Hage M, Siersema PD, Vissers KJ, Steyerberg EW, Haringsma J, Kuipers EJ, van Dekken H. Molecular evaluation of ablative therapy of Barrett's oesophagus. *J Pathol.* 2005;205(1):57-64.
  55. Bright T, Watson DI, Tam W, Game PA, Astill D, Ackroyd R, Wijnhoven BP, Devitt PG, Schoeman MN. Randomized trial of argon plasma coagulation versus endoscopic surveillance for Barrett esophagus after antireflux surgery: later results. *Ann Surg.* 2007;246(6):1016-20.
  56. Luman W, Lessels AM, Palmer KR. Failure of Nd-YAG photocoagulation therapy as treatment for Barrett's oesophagus--a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8(7):627-30.
  57. Norberto L, Polese L, Angriman I, Erroi F, Cecchetto A, D'Amico DF. High-energy laser therapy of Barrett's esophagus: preliminary results. *World J Surg.* 2008; 28:350-4.
  58. Mackenzie GD, Dunn JM, Selvasekar CR, Mosse CA, Thorpe SM, Novelli MR, Bown SG, Lovat LB. Optimal conditions for successful ablation of high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus using aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Lasers Med Sci.* 2009;24(5):729-34.
  59. Parrilla P, Martínez de Haro LF, Ortiz A, Munitiz V, Molina J, Bermejo J, Canteras M. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Ann Surg.* 2003;237(3):291-8.
  60. Fitzgerald RC. Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: how does acid interfere with cell proliferation and differentiation?. *Gut.* 2005;54(Suppl 1):i21-i26.

61. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, Riehle DM, Krishnadath KK, Lutzke LS, et al. Extent of High-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2001;120:1630-9.
62. Holscher AH, Bollschweiler E, Schneider PM, Siewert JR. Early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Br J Surg*. 1997;84:1470-3.
63. Ackroyd R, Brown NJ, Sthefenson TJ, Stoddard CJ, Reed MW. Ablation treatment for Barrett's esophagus: what depth of tissue destruction is needed? *J Clin Pathol*. 1999;52:509-12.
64. Pinotti AC, Cecconello I, Filho FM, Sakai P, Gama-Rodrigues JJ, Pinotti HW. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus using argon plasma coagulation: a prospective study after fundoplication. *Dis Esophagus*. 2004;17(3):243-6.