

SERGIO SZACHNOWICZ

**Comparação entre o tratamento clínico e cirúrgico
do refluxo gastroesofágico nos pacientes com
esôfago de Barrett: como o epitélio colunar
evolui a longo prazo?**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Ivan Cecconello

São Paulo

2021

SERGIO SZACHNOWICZ

**Comparação entre o tratamento clínico e cirúrgico
do refluxo gastroesofágico nos pacientes com
esôfago de Barrett: como o epitélio colunar
evolui a longo prazo?**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Ivan Cecconello

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Szachnowicz, Sergio

Comparação entre o tratamento clínico e cirúrgico do refluxo gastroesofágico nos pacientes com esôfago de Barrett : como o epitélio colunar evolui a longo prazo? / Sergio Szachnowicz. -- São Paulo, 2021.

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Ivan Cecconello.

Descritores: 1.Refluxo gastroesofágico 2.Esôfago de Barrett 3.Funduplicatura 4.Inibidores da bomba de prótons 5.Adenocarcinoma 6.Carcinogênese

USP/FM/DBD-368/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha família de origem, meus pais, **Sara e Jayme**, meus irmãos, **Roberto, Samy e Cyntia**, bases importantes da minha formação, da minha sensibilidade, e exemplos de amor incondicional e incentivo indestrutível em todas as etapas de minha formação. Sem eles, nada disto seria possível.

À **Ana Lucia**, minha amada esposa, que me ensinou que o amor pode ser pleno, construído, mantido e apoiado em um mar de companheirismo, cumplicidade, conversas boas e sonhos realizados.

Às minhas filhas, **Beatriz e Luiza**, meninas incríveis que me ensinam no dia a dia que aprender e realizar sonhos através dos que amamos pode ser o alimento da nossa felicidade.

AGRADECIMENTOS

Ao G.A.D.U. que me fez chegar a este momento e me lembra todos os dias que o que eu quero de melhor para mim também desejo para os meus semelhantes.

Ao Professor Doutor Ivan Ceconello, meu mestre, professor e orientador desde o mestrado, um amigo que me deu a oportunidade de criar minha linha de pesquisa e me ensinou a não simplificar meus pensamentos, desenvolver nosso próprio estudo e nossas convicções através do trabalho sério e organizado.

Ao Professor Doutor Henrique Walter Pinotti (*in memoriam*), que, pela sua personalidade e dedicação ímpares, me transmitiu a paixão pelo mundo do esôfago.

Ao Professor Doutor Rubens Sallum, chefe do Serviço de Cirurgia do Esôfago do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, grande amigo e incentivador deste projeto, pela sua ininterrupta confiança e pelo seu estímulo, além dos inestimáveis ensinamentos cirúrgicos e médicos. Não poderia encontrar maior competência em um só professor.

Aos professores titulares das Disciplinas de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia, professor Sergio Carlos Nahas, pela sua confiança e pelo seu firme incentivo para a realização do nosso trabalho, e ao professor Luiz Augusto Carneiro de D'Albuquerque, professor titular de Transplante do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por se dedicar de forma incansável e contínua para que o nosso Serviço seja uma excelência em centro de formação para alunos, residentes e pós-graduandos no tratamento de doenças do aparelho digestivo.

Aos antigos mestres e, agora, amigos do Serviço de Cirurgia do Esôfago do HC, Dr. Julio Mariano da Rocha, Dr. Valter Felix e Dr. Ary Nasi, balaústres do conhecimento esofágico que tanto me ensinam até os dias de hoje, e aos colegas e amigos Prof. Dr. Flávio Roberto Takeda, Prof. Dr. Ricardo Abdalla e Dr. Francisco Seguro, pelo companheirismo e pela estimulante convivência.

Ao Dr. André Fonseca Duarte, pelo seu inestimável e contínuo apoio no atendimento aos pacientes e na ajuda da coleta e formatação dos dados, primordiais para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos grandes amigos, ex-residentes e agora companheiros de vida, Lian Fábio Barreira e Dr. Edno Tales Bianchi, pelo apoio e pela paciência e parceria em momentos bons e difíceis da nossa vida profissional e pessoal.

A todos da Pós-Graduação, em especial, ao Prof. Dr. José Jukemura, professor dedicado e exemplar desde a minha residência, e às Sras. Vilma Liberio e Fabiana Renata Soares Bispo, por todo o apoio e pela ajuda fundamental nesta jornada.

EPÍGRAFE

“A Cirurgia trata os diferentes com igualdade e as diferenças com individualidade. O principal princípio da filosofia da Cirurgia é tratar sem preconceitos as pessoas de diferentes níveis sociais, do mais elevado ao inferior, aplicando os mesmos recursos e realizando as intervenções cirúrgicas de modo igual.”

Henrique Walter Pinotti

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

Referências: adaptadas de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

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

Nos demais aspectos formais, procurou-se seguir o *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*, editado pela Divisão de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo ¹. No entanto, essa publicação foi utilizada de forma crítica, como fonte de referência, sem entendê-la como uma norma a ser obedecida rigidamente. Dessa forma, foram realizadas adaptações para adequar o formato final do trabalho às preferências e convicções do autor.

¹ Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas.....	x
Lista de figuras.....	xi
Lista de tabelas.....	xii
Resumo.....	xiii
Abstract.....	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 História e evolução dos conceitos.....	3
1.2 Da fisiopatologia ao tratamento	7
1.2.1 Desenvolvimento do esôfago de Barrett	7
1.2.2 Carcinogênese e desenvolvimento das displasias e do adenocarcinoma	8
1.3 Diagnóstico	10
1.4 Tratamento	12
1.4.1 Tratamento clínico	12
1.4.2 Tratamento cirúrgico	13
2 OBJETIVOS.....	15
3 MÉTODOS.....	17
3.1 Casuística	19
3.1.1 Seleção dos pacientes	19
3.1.2 Critérios de inclusão	20
3.1.3 Critérios de exclusão	20
3.1.4 Formação dos grupos do estudo	21
3.2 Protocolo de coleta de dados.....	23
3.3 Seguimento e avaliação dos desfechos.....	24
3.3.1 Avaliação dos resultados após tratamento da DRGE em pacientes com EB.....	25
3.4 Análise estatística	27
4 RESULTADOS.....	31
4.1 Análise geral dos grupos da pesquisa	32
4.1.1 Comparação entre dados demográficos e epidemiológicos....	32

4.1.2	Análise endoscópica e histopatológica pré-tratamento e pós-tratamento	34
4.1.3	Análise dos resultados e sintomas clínicos e da evolução dos epitélios de EB após tratamento	36
4.2	Comparação entre grupos após análise estatística específica com utilização do PSM (<i>Propensity Score Match</i>)	39
4.2.1	Comparação entre grupos pareados por variáveis demográficas	40
4.2.2	Comparação entre grupos pareados pela extensão do EB	44
5	DISCUSSÃO	53
6	CONCLUSÕES	64
7	ANEXOS	66
8	REFERÊNCIAS.....	73

LISTAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

AEB	Adenocarcinoma no esôfago de Barrett
Adeno	Adenocarcinoma
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
DAG	Displasia e Alto Grau
DBG	Displasia e Baixo Grau
EB	Esôfago de Barrett
EB pré	Extensão do Esôfago de Barrett pré-tratamento
EB pós	Extensão do Esôfago de Barrett pós-tratamento
EIE	Esfíncter inferior do esôfago
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC95%	Intervalo de confiança que inclui 95% dos resultados (em inglês, 95% CI)
IBP	Inibidores de Bombas de Prótons
IMC	Índice de Massa Corpórea
JEG	Junção Esofagogástrica
MI	Metaplasia intestinal
PSM	<i>Propensity Score Match</i>
RGE	Refluxo Gastroesofágico

FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo	19
Figura 2 - Critérios para o encaminhamento de pacientes com EB para tratamento clínico (Grupo A)	23
Figura 3 - Gráfico de dispersão dos riscos epidemiológicos pré e pós-aplicação do <i>propensity score match</i> , mostrando que, depois da aplicação, os grupos se equipararam	28
Figura 4 - Gráfico de dispersão pré e pós-aplicação do <i>propensity score match</i> , método exato nos grupos pela extensão do epitélio curto ou longo.	29
Figura 5 - Comparação do efeito relativo ao tratamento nas medianas das extensões do EB nos dois grupos pré e pós-tratamento	38
Figura 6 - Comparação do efeito do tratamento nas medianas da extensão do EB nos exames endoscópicos pré e pós-tratamento nos dois grupos randomizados pelo <i>propensity score match</i> através do método de vizinhos mais próximos.	43
Figura 7 - Gráficos da extensão do epitélio de EB antes e depois dos tratamentos clínicos e cirúrgicos, comparando os diferentes parâmetros dos grupos.	48
Figura 8 - Evolução dos epitélios de EB após tratamento, comparação entre os dois grupos, tratamento clínico e funduplicatura.	49
Figura 9 - Comparação do efeito dos tratamentos nas medianas das extensões do EB nos dois grupos randomizados pelo <i>propensity score match</i> através do método exato pré e pós-tratamento.	50

TABELAS

Tabela 1 - Número de pacientes (%) e motivos de exclusão nos grupos de tratamento clínico e cirúrgico por funduplicatura total	21
Tabela 2 - Tempo de seguimento por grupos de tratamento clínico e cirúrgico por funduplicatura total (meses)	21
Tabela 3 - Dados demográficos dos pacientes mostrando médias com desvio-padrão nas variáveis contínuas e números absolutos e frequências distribuídas por grupos nas variáveis categóricas, assim como o valor de significância dos testes descritos	33
Tabela 4 - Comparação entre dados endoscópicos e histopatológicos por grupo, no pré e pós-tratamento. Médias com desvio-padrão nas variáveis contínuas e números absolutos e frequências distribuídas por grupos nas variáveis categóricas, assim como o valor de significância dos testes descritos.....	35
Tabela 5 - Comparação dos dados clínicos e da evolução do epitélio colunar no esôfago nos grupos de tratamento	37
Tabela 6 - Dados demográficos, endoscópicos e clínicos comparativos dos pacientes dos Grupos A (tratamento clínico) e B (funduplicatura total) com aplicação do <i>Propensity Score Match</i>	41
Tabela 7 - Dados demográficos, endoscópicos e clínicos dos pacientes mostrando frequências e resultados distribuídos por grupos após a aplicação do <i>Propensity Score Match</i> (pela variável de extensão do EB) entre os Grupos A (Clínico) e B (Funduplicatura total).....	45
Tabela 8 - Regressão logística múltipla na comparação entre os grupos clínico e cirúrgico para o risco de desenvolver adenocarcinoma + qualquer displasia e adenocarcinoma + DAG controlada por idade e obesidade	51

RESUMO

Szachnowicz S. *Comparação entre o tratamento clínico e cirúrgico do refluxo gastroesofágico nos pacientes com esôfago de Barrett: como o epitélio colunar evolui a longo prazo?* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Objetivo: Avaliação a longo prazo da evolução do epitélio colunar do esôfago de Barrett após tratamento clínico e cirúrgico através da fundoplicatura total do refluxo gastroesofágico. **Métodos:** Estudo prospectivo comparativo, incluindo 398 pacientes com esôfago de Barrett submetidos ao tratamento clínico com Omeprazol (seguimento médio de 67,8 meses) ou através de fundoplicatura laparoscópica a Nissen (147,7 meses). Foram colhidos dados de consultas anuais e endoscópicos a cada 2 anos. Os grupos foram comparados de forma geral e também utilizando *Propensity Score Match* (PSM), pareando a extensão do esôfago de Barrett, com variáveis de ocorrência para displasia e adenocarcinoma e quanto à evolução do epitélio e critérios clínicos, e significância estatística assumida para $p < 0,05$. **Resultados:** Os pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico apresentaram maior regressão da extensão do EB, menor presença de hérnia de hiato, regressão da MI, menor necessidade de utilização de medicação para refluxo e melhora de sintomas em geral, assim como de sintomas de DRGE ($p < 0,05$). O efeito relativo de tratamento foi significativamente maior no cirúrgico quanto à progressão e à regressão dos epitélios ($p < 0,001$). O grupo Clínico apresentou 1,94 mais chance de ter adenocarcinoma e/ou displasia em geral que o grupo Cirúrgico, considerando idade e obesidade controlada. O grupo Clínico tem 3,83 mais chances de ter adenocarcinoma e/ou displasia de alto grau que o Cirúrgico, considerando idade e obesidade controlada. O tratamento cirúrgico da doença do refluxo gastroesofágico no esôfago de Barrett através da fundoplicatura total apresentou bons resultados, independentemente da extensão do epitélio inicial Barrett, curto ou longo. **Conclusões:** O tratamento cirúrgico do refluxo gastroesofágico em pacientes com esôfago de Barrett é superior ao clínico, permitindo melhor controle de sintomas, menor necessidade de utilização de medicação para o refluxo, maior controle do epitélio colunar, causando maior regressão do epitélio colunar e da MI e, por consequência, maior proteção para evitar a progressão do EB para adenocarcinoma ou displasias, independentemente da extensão do epitélio colunar antes do tratamento.

Descritores: Refluxo gastroesofágico; Esôfago de Barrett; Fundoplicatura; Inibidores da bomba de prótons; Adenocarcinoma; Carcinogênese.

ABSTRACT

Szachnowicz S. *Comparison between the clinical and surgical treatment of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus: how does the columnar epithelium evolve in the long term?* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

Objective: Long-term evaluation of Barrett's esophagus (BE) columnar epithelium evolution, after clinical and surgical treatment (total fundoplication) of gastroesophageal reflux. **Methods:** Comparative prospective study, including 398 patients with BE undergoing clinical treatment with Omeprazole (mean follow-up of 67.8 months) or through laparoscopic Nissen fundoplication (147.7 months). Data were collected from annual clinical interview and endoscopic exams every 2 years. The groups were compared in general and after using propensity score matching (PSM) pairing by BE extension, with contour variables for dysplasia and adenocarcinoma, regarding the evolution of the epithelium and clinical criteria, and assumed statistical significance for $p < 0.05$. **Results:** Patients undergoing surgical treatment had greater EB extension regression, less presence of hiatal hernia, more regression of intestinal metaplasia (IM), less need to use reflux medication and improvement in symptoms in general, as well as in GERD symptoms ($p < 0.05$). The relative effect of treatment was significantly greater in surgery regarding the progression and regression of epithelia ($p < 0.001$). The Clinical group was 1.94 more likely to have adenocarcinoma and/or dysplasia in general than the surgical group, considering controlled age and obesity. The Clinical group is 3.83 more likely to have adenocarcinoma and/or high-grade dysplasia than the surgical group, considering controlled age and obesity. Considering the surgical treatment of gastroesophageal reflux disease in Barrett's esophagus through total fundoplication, the results were similar regardless of the extent of the initial Barrett epithelium. **Conclusions:** Surgical treatment of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus is superior to clinical treatment, allowing better symptom control, less need to use medication for reflux; greater control of the columnar epithelium, causing greater regression of the columnar epithelium and IM, and, consequently, greater protection to prevent the progression of EB to adenocarcinoma or dysplasia, regardless of the extension of the columnar epithelium before treatment.

Descriptors: Gastroesophageal reflux; Barrett's esophagus; Fundoplication; Proton pump inhibitors; Adenocarcinoma; Carcinogenesis.

1 INTRODUÇÃO

I INTRODUÇÃO

Após mais de 70 anos da primeira documentação de Norman Rupert Barrett, no *British Journal of Medicine*, mesmo sem se conhecer adequadamente a doença e sua fisiopatologia ⁽¹⁾, o esôfago de Barrett (EB) continua a despertar grande interesse por representar, dentre as complicações graves da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), a mais frequente e, sobretudo, pelo risco de desenvolvimento de adenocarcinoma sobre o epitélio colunar esofágico. Nos últimos 10 anos, cerca de 6.350 artigos sobre EB foram publicados na literatura médica internacional, com mais de 50.000 citações em revistas †.

O EB apresenta incidência expressiva, variando de 22,6 a 376 indivíduos identificados por 100.000 exames endoscópicos do esôfago realizados e prevalência crescente, variando de 0,6% a 4,5% na maior parte dos grandes estudos sobre o tema ⁽²⁻⁵⁾. A prevalência do adenocarcinoma no esôfago de Barrett (AEB) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) caiu de 16,3% para 5,7% de 1987 a 2004 ⁽⁶⁾. Destaca-se, contudo, que a incidência de adenocarcinoma do esôfago em geral aumentou de 0,5 para 1,35 por 10.000 ⁽⁷⁾.

O EB é mais comum no sexo masculino (3:1), em pacientes com sintomas de DRGE por mais de 10 anos ⁽⁸⁾, hérnia de hiato maior do que 4 cm ⁽⁹⁾ e com presença de refluxo duodenogastroesofágico ⁽¹⁰⁾. Quanto à faixa etária, a maior incidência é observada em indivíduos na sexta e na sétima décadas de vida ⁽¹¹⁾. Descreve-se também ser mais comum em caucasianos do que em afro-americanos, com risco aumentado de malignização também nesse grupo ⁽⁸⁾.

Outros fatores relacionados ao EB são obesidade ^(12, 13), expressão da COX-2 ⁽¹⁴⁾, baixa ingestão de frutas e tabagismo ⁽¹⁵⁾. Estudos recentes sobre

† FONTE: Web of Science. Disponível em:
https://apps.webofknowledge.com/summary.do?product=UA&doc=1&qid=10&SID=6AfLixETulbhGQWZZBi&search_mode=GeneralSearch&update_back2search_link_param=yes.

biologia molecular evidenciam a expressão de várias proteínas como fatores de risco para a evolução do EB para adenocarcinoma ⁽¹⁶⁾. Estudos populacionais recentes, utilizando bancos epidemiológicos genéticos (Genome-wide association studies – GWAS), mostram algumas variantes mais comuns associadas ao aumento da relação AEB/EB encontradas em genes do sexo masculino associadas ao refluxo e mostram outras menos comuns relacionadas aos genes femininos mais associadas à obesidade ⁽¹⁷⁾.

Apesar da conhecida associação do EB com o adenocarcinoma, estudos recentes têm questionado o clássico índice de risco para malignização de 0,5% ao ano. Estudo populacional abrangente, realizado na Dinamarca, aponta fator de risco de aparecimento de adenocarcinoma em pacientes com EB bem menor, ao redor de 0,12% ⁽¹⁸⁾. Esta possível diminuição do risco de malignização se deve a vários fatores, entre eles, o melhor controle do refluxo duodenogastroesofágico como fator lesivo crônico nesses pacientes. Salienta-se ainda que tem sido bastante questionada a relação custo/efetividade dos programas de rastreamento do câncer no EB através do seguimento endoscópico de rotina, como o realizado de forma padronizada no Serviço de Cirurgia do Esôfago do HCFMUSP.

1.1 História e evolução dos conceitos

A presença de epitélio colunar no esôfago distal foi descrita, inicialmente, por Tileston em 1906, que observou “úlceras pépticas no esôfago cercadas por mucosa semelhante à normalmente existente no esôfago” ⁽¹⁹⁾. Durante décadas, discutiu-se a possibilidade desse epitélio representar segmento de estômago tubulizado e herniado para o tórax, em consequência de “esôfago curto congênito”. Norman Barrett apoiou essa ideia em seu tratado, publicado em 1950 ⁽¹⁾. Na década de 1950, iniciaram-se as primeiras referências à presença de metaplasia intestinal (MI) nesse epitélio ⁽²⁰⁾, sendo descrito o primeiro caso de adenocarcinoma atribuído ao EB com epitélio de mucosa com padrão intestinal ⁽²¹⁾.

Allison e Johnstone, em 1953, baseados em estudos anatômicos e histológicos, afirmaram que a estrutura com epitélio colunar intratorácica era o esôfago, e não o estômago, como Barrett havia sugerido ⁽²²⁾. Passaram então, em homenagem ao cirurgião inglês, a usar a denominação de “esôfago de Barrett”. Em 1957, o próprio Barrett passa a utilizar o termo “esôfago distal revestido por epitélio colunar” ⁽²³⁾. O próximo passo foi relacionar a presença do epitélio colunar no esôfago ao refluxo gastroesofágico (RGE) ⁽²⁴⁾. Durante as décadas de 1970 e 1980, tal relação foi bem definida, e comprovou-se que o epitélio escamoso do esôfago, pela exposição ao refluxo ácido, poderia ser substituído por epitélio colunar ^(25, 26).

Paull, em 1976, estudando 11 casos de EB com biópsias seriadas do esôfago distal, apontou que havia três tipos de epitélio predominantes: fúndico (composto por células parietais e principais), juncional (cárdico ou pilórico, com glândulas mucosas sem células parietais) e intestinal (composto por superfície viliforme com criptas, além de células caliciformes), também chamado de epitélio colunar especializado. Salientou ainda que os três tipos de epitélio poderiam se apresentar isoladamente ou em associação e que apresentavam localizações diferentes no esôfago distal ⁽²⁷⁾. Em nossa dissertação de mestrado, encontramos diversos tipos de epitélio no EB próximos ao AEB, confirmando as colocações de Paull. A metaplasia intestinal é mais presente na porção mais proximal, junto à transição do epitélio escamocolunar, seguida mais abaixo pela metaplasia do tipo juncional e, mais distalmente, pela fúndica ⁽²⁸⁾.

Na década de 1980, alguns autores adotaram de forma arbitrária o limite mínimo de 2-3 cm ^(29, 30) para a definição do EB, com o objetivo de evitar diagnósticos falso-positivos, decorrentes da eventual dificuldade de identificação do local de início do esôfago revestido por epitélio colunar acima de hérnias hiatais. Esta definição apresenta problemas técnicos e conceituais pela dificuldade de localizar com precisão a junção esofagogastrica (JEG), por diagnosticar de forma errada ou perder alguns diagnósticos de EB.

Para contornar essas limitações, foi proposta a definição do EB na qual se condiciona o diagnóstico à presença de epitélio colunar especializado com MI no esôfago distal ⁽³¹⁾, independentemente de sua extensão. Contudo, tal definição também apresenta alguns problemas, uma vez que a MI da cárdia pode não se distinguir daquela do EB. Por outro lado, pode haver MI em cerca de 15% a 18% dos indivíduos com JEG normal ⁽³²⁾. Atualmente, existem duas escolas que diferem quanto à definição do esôfago de Barrett ⁽³³⁾:

- A escola norte-americana, seguida amplamente por diversas sociedades nas quais o EB é definido pela substituição do epitélio escamoso do esôfago distal por epitélio colunar, com confirmação histológica da presença de metaplasia intestinal (MI) especializada.
- Os seguidores da Sociedade Britânica de Gastroenterologia, em que se inclui a escola japonesa e outras menos expressivas, nas quais não é exigida a presença de metaplasia intestinal para o diagnóstico. Argumenta-se que, apesar da metaplasia intestinal ser muito frequente no EB, ocorre em áreas focais, e não de forma homogênea. Dessa forma, advogam o aspecto endoscópico clássico (mucosa cor de salmão) sugerindo a presença de epitélio colunar por pelo menos 1 cm desde o final das pregas gástricas pela endoscopia. A confirmação histológica de epitélio colunar, independentemente da presença ou não de MI, seria suficiente para o diagnóstico ⁽³⁴⁾.

Apesar de a definição da escola americana parecer mais restritiva quanto ao diagnóstico do EB, é necessário levar em conta o erro de amostra em biópsias realizadas no epitélio colunar no esôfago distal, que, apesar de nem sempre encontrarem a presença de MI, muitas vezes, em novos exames endoscópicos, a presença desse epitélio especializado pode estar presente, lembrando a própria definição desse epitélio realizada por Paul em 1976. Outro fato relevante refere-se ao risco de mesmo um epitélio sem confirmação de MI no EB apresentar, ao longo do seu seguimento, risco parecido de desenvolvimento do AEB, como demonstrado por Kelly e col.

Estudando 700 pacientes com EB, após seguimento médio de 12 anos, separados em dois grupos, com e sem detecção de metaplasia intestinal, observaram que a ocorrência de adenocarcinoma do esôfago foi semelhante nos dois grupos (4,1% e 3,6%)⁽³⁵⁾. Em trabalho realizado em nosso Serviço, analisando-se a expressão de mucinas pelo adenocarcinoma no EB, este esteve associado com epitélio sem metaplasia intestinal em 53% dos casos⁽³⁶⁾. Bhat e colaboradores, em estudo populacional realizado na Irlanda após seguimento médio de 7,0 anos, identificaram em 8.522 pacientes com EB a incidência de adenocarcinoma ou displasia de alto grau em torno de 0.22% por ano. O risco de câncer ou displasia foi muito maior em pacientes com MI do que sem MI (0.38% ao ano contra 0.07% ao ano), com um risco relativo de 3,54 vezes maior para a MI. Apesar deste achado, os pacientes com EB sem biópsias com MI também foram seguidos e demonstraram desenvolver, ainda que menos frequentemente, o adenocarcinoma⁽³⁷⁾.

Desde a última década, as principais sociedades de gastroenterologia no mundo começaram a assumir que os pacientes com epitélio colunar no esôfago distal só iriam ser definidos como EB a fim de ser colocados em programas de seguimento quando apresentassem epitélio colunar com extensão mínima de 1 cm, abandonando, então, o conceito anterior de EB ultracurto⁽³⁸⁻⁴¹⁾. Este novo conceito tem o objetivo de evitar que pacientes com a linha de transição dos epitélios esofagogástricos que tenham sua forma muito irregular possam ser considerados erroneamente como epitélios colunares no esôfago distal.

Quanto à sua extensão, o EB pode ser caracterizado como curto (quando tem menos de 3 cm de extensão) ou longo (quando é maior ou igual a 3 cm)⁽⁴²⁾. A extensão do epitélio do esôfago de Barrett parece estabelecer também uma relação de risco direta para o desenvolvimento do adenocarcinoma e das displasias neste epitélio. Miholic e col., analisando diferentes casuísticas que avaliaram os resultados do tratamento clínico e cirúrgico de epitélios com extensões acima de 3 cm, apontaram pior controle do refluxo nesses pacientes⁽⁴³⁾.

1.2 Da fisiopatologia ao tratamento

1.2.1 Desenvolvimento do esôfago de Barrett

Os mecanismos etiopatogênicos de progressão de mucosa inflamada para esôfago de Barrett ainda não são totalmente conhecidos. Contudo, há fatores estabelecidos com destacada importância nesse processo, como a DRGE intensa. Geralmente, os pacientes com EB apresentam baixo tônus pressórico do esfíncter inferior do esôfago (EIE), presença de grandes hérnias hiatais, exposição expressiva do esôfago distal ao ácido e ao refluxo duodenogástrico de conteúdo biliopancreático, além da dismotilidade esofágica associada à agressão crônica do esôfago distal ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

Do ponto de vista histológico, o EB se desenvolve a partir de um processo gradativo. Dados mostram que cerca de 75% da população com sintomas de DRGE apresentam epitélio da junção esofagogástrica (JEG) com células do tipo oxintocárdica que, na vigência do refluxo ácido e biliopancreático, responde com processo inflamatório intenso. A extensão desse epitélio cárdico pode aumentar com o passar do tempo, ultrapassando a JEG. Por fim, pode haver formação de ductos submucosos, que, originariamente, seriam oriundos do epitélio escamoso, mas se formariam no epitélio colunar. Desse modo, o evento metaplásico inicial do processo seria a formação de um precursor de epitélio, com mucosa do tipo cárdica. A partir desse epitélio, haveria a “intestinalização”, que seria regulada pelo tempo de exposição ao refluxo ácido e biliopancreático com a presença da regulação de alguns genes específicos, como o caso do aumento de expressão do CDX2 e da diminuição do PITX1 ^(47, 48). Hoje, acredita-se que a importância da influência genética da evolução do EB, e mesmo para o AEB, seja um fator preponderante. Em uma meta-análise em larga escala, levando em consideração diversos consórcios internacionais que estudaram amplamente todo o genoma e sua relação com o EB e o AEB, foram identificados os principais *locis* de genes e suas alterações que pudessem ser fisiologicamente relevantes no desenvolvimento do epitélio colunar com MI

e, consequentemente, no desenvolvimento do adenocarcinoma ⁽⁴⁹⁾. Decorrente dessa pesquisa, vários estudos devem, nas próximas décadas, elucidar o caminho genético dessas transformações, correlacionando com o atual conhecimento clínico da doença como sua maior prevalência na população obesa e do sexo masculino ⁽¹⁷⁾.

1.2.2 Carcinogênese e desenvolvimento das displasias e do adenocarcinoma

Acredita-se que, uma vez desenvolvido o EB, através da manutenção do processo inflamatório, possa ocorrer a sequência metaplasia – displasia – carcinoma. Há décadas, diversos estudos têm mostrado a evolução do epitélio do EB para um epitélio displásico, associado à exposição do refluxo duodenogastroesofágico, no qual a presença da bile associada com o ácido promove essa inflamação, caracterizada por processos, levando ao aumento da taxa de proliferação celular, expressão de fatores de crescimento, perda de diferenciação celular, entre outros marcadores aumentados (nitros, hiperexpressão de COX-2 e outros marcadores) ⁽⁵⁰⁻⁵³⁾.

A progressão do epitélio para a displasia de baixo grau (DBG) se dá como mencionado por um processo inflamatório. Quando este processo é intenso, as alterações celulares, tanto de proliferação como de alterações genéticas, podem gerar características celulares, tornando, assim, o epitélio com a classificação de displasia de alto grau (DAG). A displasia de alto grau pode ser considerada uma neoplasia maligna, mas restrita ainda à mucosa do epitélio, sendo considerada por alguns patologistas japoneses como o adenocarcinoma *in situ* ⁽⁵⁴⁾. A grande discussão que se mantém a respeito da displasia de alto grau é que, apesar de alguns autores relatarem a sua regressão para epitélios com displasia de baixo grau, ou mesmo sem displasias, ela apresenta um risco muito aumentado de desenvolvimento de adenocarcinoma no EB ^(18, 37, 55).

A carcinogênese no epitélio de EB é tema de diversos estudos nas últimas décadas. A procura por algum marcador biomolecular genético ou

inflamatório que pudesse rastrear aumento de risco para o desenvolvimento do adenocarcinoma é assunto de pesquisa translacional frequente. Até o momento, os fatores clínicos e histopatológicos, principalmente pacientes sintomáticos de refluxo, fatores epidemiológicos, como obesidade, tabagismo, etnia branca, idade acima de 60 anos, sexo masculino e extensão do EB, somando-se ao principal fator de risco que é a presença de displasia em biópsias de seguimento, são os fatores mais utilizados na prática clínica para a estratificação de risco para o adenocarcinoma ^(12, 55-57).

A grande dificuldade de se utilizar na prática clínica biomarcadores se encontra na importante variabilidade destes tanto em termos espaciais como temporais. Em estudo direcionado para a identificação dessa variabilidade, marcadores de proliferação celular, como o Ki67 e o MCM2, assim como marcadores de ciclos celulares como a Ciclina D1 e a Ciclina A, avaliados por imunohistoquímica (IHQ), apresentam variabilidade de 7% a 90% em amostras de diferentes partes do epitélio e em endoscopias seriadas em média após 3 anos. É importante ressaltar que todos os indivíduos da pesquisa não apresentaram progressão para displasias ou adenocarcinoma. No estudo, apenas a presença de aneuploidia apresentou uma variabilidade abaixo de 10% em amostras de locais diferentes no mesmo paciente, assim como em amostras repetidas após, em média, 3 anos de seguimento, sendo, então, dos marcadores moleculares, talvez, o de menos variabilidade espaço-tempo para poder tentar estratificar o risco de malignização ⁽⁵⁸⁾.

Em 2018, um estudo criterioso de caso-controle holandês multicêntrico, com amostra de base de pacientes com EB sem displasia prévia, identificou progressão para DAG/AEB. Recentemente, uma atualização foi publicada com uma grande coorte bem estabelecida de pacientes com amostras histopatológicas com progressão para displasias versus controles sem progressão. As amostras foram retiradas considerando diferentes regiões do EB, assim como em tempos diferentes, para que se pudesse estudar um programa de estratificação de risco considerando a dificuldade da variabilidade espaço-tempo (The SpaTemp Cohort) ⁽⁵⁹⁾.

É importante ressaltar que essas pesquisas ainda não apresentam aplicações clínicas relevantes, sendo os achados anatomopatológicos, como a displasia os marcadores ainda mais importantes do risco de evolução para o AEB. O reconhecimento de população com maior risco, através desses estudos, deverá nortear os programas de rastreamento.

1.3 Diagnóstico

Pacientes com EB apresentam, em geral, as mesmas manifestações clínicas dos pacientes com DRGE não complicada. Porém, a duração de sintomas acima de cinco anos e as queixas noturnas de regurgitação e pirose indicam maior prevalência da moléstia ^(41, 46). O esôfago de Barrett também pode ser identificado em pacientes com queixas dispépticas ou com manifestações extraesofágicas ou atípicas do refluxo ⁽⁴⁴⁾. Entretanto, convém salientar que há importante porcentual de pacientes com EB que apresentam sintomas de leve intensidade e curta duração. Cerca de 6% a 20% dos doentes podem ser completamente assintomáticos. O achado de EB é encontrado em aproximadamente 2% dos pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta (EDA) e em 15% dos pacientes com sintomas de DRGE ⁽⁶⁰⁾.

O diagnóstico do EB é feito por EDA, na qual visualiza-se no esôfago distal área de cor salmão (ou cor vermelho-róseo) semelhante à mucosa gástrica e por confirmação histológica do epitélio colunar com e sem presença de metaplasia intestinal. A mucosa metaplásica pode assumir aspecto de projeção(ões) digitiforme(s), ilhotas ou pode recobrir parcial ou totalmente a circunferência do esôfago ^(61, 62).

A demarcação anatômica correta do estômago e esôfago é muito importante. Devem ser identificados os seguintes pontos de referência: 1. o pinçamento diafragmático; 2. a extremidade proximal das pregas gástricas e 3. a junção escamocolunar (linha Z), mantendo-se o esôfago parcialmente insuflado. A presença de segmento de mucosa gástrica compreendida entre

o pinçamento diafragmático e a extremidade proximal das pregas gástricas é indicativo de hérnia hiatal por deslizamento. O esôfago de Barrett corresponde ao seguimento de mucosa colunar entre a extremidade proximal das pregas gástricas e o início da junção escamocolunar. Podem ser importantes nessa identificação a magnificação de imagem e o uso de cromoscopia com métodos de coloração, como o azul de metileno ou o ácido acético ⁽⁶³⁾.

A classificação endoscópica mais utilizada na literatura e muito efetiva na prática clínica é a Classificação de Praga, de 2006. Nesta classificação, após identificação do final das pregas gástricas e o início real do esôfago anatômico, realiza-se a medida do epitélio colunar circunferencial, conferindo o critério Cx, em que “x” é a medida do epitélio circunferencial máximo em centímetros. A seguir, a medida das projeções digitiformes acima do epitélio circunferencial, conferindo o critério My de extensão, em que “y” é a extensão máxima em centímetros do epitélio colunar desde o fim das pregas gástricas até a transição mais alta do epitélio escamocolunar. Assim, admite-se o critério CxMy para o epitélio colunar. A Classificação de Praga ajuda a dar critérios mais objetivos e comparáveis entre diversos centros, inclusive sendo utilizados para acompanhar o resultado do tratamento do epitélio ⁽⁶⁴⁾.

O diagnóstico do esôfago de Barrett é confirmado histologicamente por meio de biópsias. Estas devem ser direcionadas para lesões visíveis ou, na ausência destas, realizadas na(s) projeção(ões) digitiforme(s) e/ou a cada 2 cm, nos quatro quadrantes, nos casos de esôfago de Barrett longo. Pelo menos amostras dos primeiros quatro quadrantes devem ser realizadas mesmo no EB curto com apenas 1 cm ⁽³⁸⁾.

O exame histopatológico demonstrando metaplasia colunar é confirmatório do esôfago de Barrett, sendo a variável entre as diversas sociedades internacionais. A MI é obrigatória para o diagnóstico do EB segundo as sociedades americanas. Já a presença apenas da metaplasia colunar cárdica ou fúndica pode confirmar o diagnóstico do EB segundo as sociedades britânicas e japonesas, mesmo na ausência da MI. Na prática,

os três epitélios do tipo fúndico e cárdico são encontrados em pacientes com EB, usualmente localizados mais distais do epitélio especializado, formando padrão em mosaico. Se o aspecto endoscópico é compatível com EB, a ausência de detecção de MI pode ser simplesmente erro de amostragem ^(39, 65). Weinstein *et al.* demonstraram que apenas 1% de 250 casos com projeções digitiformes maiores que 2 cm não apresentaram metaplasia intestinal ⁽⁶⁶⁾. Se o exame endoscópico sugerir fortemente o diagnóstico de esôfago de Barrett, mas a biópsia não demonstrar epitélio colunar especializado, sugere-se o diagnóstico e recomenda-se nova avaliação com biópsias em outros locais.

1.4 Tratamento

1.4.1 Tratamento clínico

Os objetivos principais do tratamento do EB baseiam-se em controlar a DRGE e, conseqüentemente, melhorar os sintomas, reduzir a agressão da mucosa esofágica decorrente do refluxo, controlando as lesões esofágicas, e diminuir o risco de progressão do epitélio para as displasias ou para o adenocarcinoma. O sucesso do tratamento deve ser a longo prazo, e a sua efetividade depende de vários fatores.

O tratamento clínico farmacológico é atualmente o mais utilizado para controlar a DRGE nos pacientes com EB, apesar de os dados de literatura assegurarem que o tratamento antissecretório ácido consegue, em uma boa parte dos casos, impedir ou diminuir o processo inflamatório e potencialmente agressivo no EB ⁽⁶⁷⁾. Convém salientar, no entanto, que os inibidores de bomba de prótons (IBP), atualmente as drogas mais utilizadas para o tratamento da DRGE, não reduzem de modo substancial a ocorrência do refluxo gastroesofágico, mas, sim, alteram apenas o grau de acidez do mesmo ⁽⁶⁸⁾. Desse modo, se os sintomas do paciente forem decorrentes da acidez do material refluído, costuma haver melhora expressiva com o uso dos antissecretórios. Porém, nos casos nos quais os sintomas são

decorrentes mais da presença física do refluxo do que da sua acidez, a eficiência do tratamento antissecretor é bem mais limitada.

Doentes que apresentam boa resposta clínica costumam aderir melhor ao tratamento clínico continuado, porém é relativamente comum que os pacientes com EB longo não apresentem sintomas típicos de refluxo. Nesses casos, costuma haver menor aderência ao tratamento. Existem já evidências que sugerem manter o tratamento medicamentoso mesmo em pacientes com EB assintomáticos, no sentido de tentar prevenir as complicações silenciosas ou mesmo a progressão do epitélio para displasia ou adenocarcinoma ⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾. Esses objetivos nem sempre conseguem ser alcançados, além do impacto da utilização dos IBPs continuamente a longo prazo, apresentando alguns efeitos adversos que devem ser explicados aos pacientes para que, nessa situação, os riscos/benefícios do tratamento antissecretor de modo continuada sejam considerados ⁽⁴¹⁾.

O sucesso do tratamento clínico da DRGE depende de vários fatores, principalmente da forma de apresentação da doença. O esôfago de Barrett apresenta resultados intermediários que podem apresentar refratariedade, que varia de 20% a 40% em alguns estudos ^(72, 73).

1.4.2 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da DRGE nos pacientes com EB para a contenção é indicado há muitos anos ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾. Assim como outras complicações associadas com a DRGE, como estenoses, sangramentos e úlceras, o EB é considerado condição extrema, na qual o refluxo altera de forma crônica o epitélio do esôfago distal. Somando-se a cronicidade dessa afecção com as condições em que ela ocorre (pacientes apresentam mais comumente a presença de hérnia de hiato, menores pressões do esfíncter esofágico inferior e maior refluxo combinado ao ácido com os sais biliares ^(77, 78), os doentes, certamente, podem se beneficiar de um tratamento mais duradouro como o tratamento cirúrgico ⁽⁷⁹⁾.

Parrilla e col. avaliaram a evolução clínica de pacientes com e sem EB, comparando os resultados dos tratamentos clínico e cirúrgico. Os autores referem que o grupo submetido ao tratamento cirúrgico apresenta melhor controle clínico da DRGE após o tratamento cirúrgico com a fundoplicatura de Nissen.

Algumas dúvidas ainda persistem quanto ao tratamento cirúrgico da DRGE no EB. Pode-se apontar, entre elas, algumas perguntas:

- Qual o benefício do tratamento cirúrgico?
- Será que o tratamento cirúrgico tem bom resultado em qualquer extensão do epitélio?
- Poderia ele, além de aliviar sintomas, controlar melhor a progressão para displasia/AEB?

Estes temas serão estudados e discutidos profundamente durante esta tese. Pretende-se avaliar a experiência de mais de 20 anos de seguimento de pacientes, operados ou seguidos com tratamento clínico no ambulatório de EB do Serviço de Cirurgia do Esôfago do HCFMUSP.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

- Avaliação a longo prazo da evolução do epitélio colunar do esôfago de Barrett após tratamento clínico da DRGE e tratamento cirúrgico por fundoplicatura total;
- Verificar se os resultados do tratamento da DRGE a longo prazo em esôfago de Barrett curto (até 3 cm de extensão) e longo (maior que 3 cm de extensão) são equiparáveis.

3 MÉTODO

3 MÉTODO

Este estudo prospectivo incluiu pacientes com EB que se encontram em acompanhamento no ambulatório do Serviço do Esôfago da Divisão de Cirurgia do Aparelho Digestivo do HCFMUSP, seguindo os critérios diagnósticos específicos. Como se trata de estudo sem alterações nos protocolos institucionais relacionados ao diagnóstico e tratamento, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi dispensado. Os pacientes entraram no protocolo após diagnóstico por endoscopia digestiva alta, realizada no Serviço de Endoscopia Digestiva da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia do HCFMUSP, e por biópsias de esôfago encaminhadas ao Serviço de Anatomia Patológica do HCFMUSP.

Os pacientes foram também submetidos ao exame radiológico contrastado do esôfago, estômago e duodeno no Instituto de Radiologia do HCFMUSP, seguindo os critérios de indicação na rotina de nosso Serviço.

A manometria esofágica computadorizada foi realizada seguindo os critérios de indicação na rotina do Serviço, incluindo todos os pacientes elegíveis ao tratamento cirúrgico, os que apresentavam disfagia ou afecções que cursavam com acometimento da motilidade esofágica, como as doenças do colágeno. Os exames manométricos foram realizados no Laboratório de Investigação de Função Esofágica (LIFE – Divisão de Cirurgia do Aparelho Digestivo do HCFMUSP).

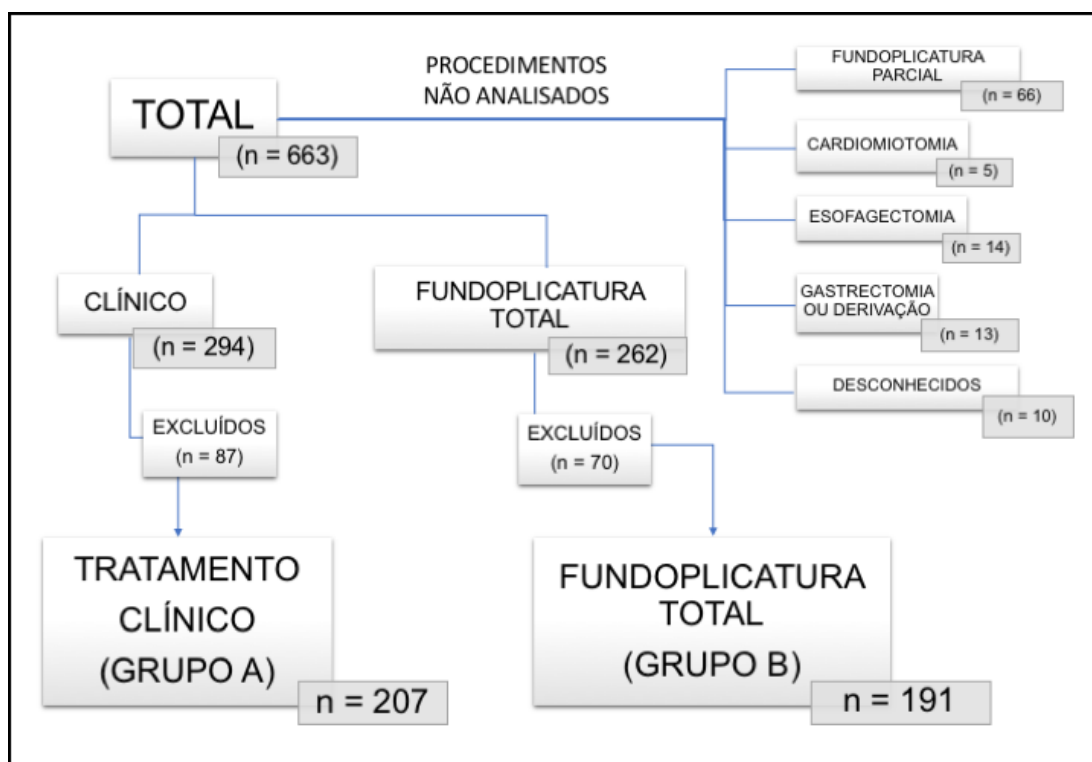
O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da FMUSP sob o parecer número 3.687.204 na Cappesq.

3.1 Casuística

3.1.1 Seleção dos pacientes

Desde o início do ano 2000, foi criado o ambulatório de EB pelo Prof. Ivan Cecconello no Serviço de Cirurgia do Esôfago do HCFMUSP. Com a criação deste ambulatório, os pacientes com EB foram incluídos e mantidos sob seguimento com protocolo específico.

Desde o início de 2000 até maio de 2021, estão em seguimento 663 pacientes com diagnóstico confirmado de EB por esofagogastroduodenoscopia e biópsias, dos quais 398 foram incluídos neste estudo, como demonstra a Figura 1.



Fonte: O pesquisador

Figura 1 - Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo

3.1.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos no protocolo de seguimento todos os pacientes com epitélio colunar no esôfago acima de 1 cm a fim de diminuir a chance de viés através de irregularidades da transição escamocolunar, de acordo com os novos critérios de diagnóstico propostos pelas principais sociedades internacionais^(39, 41). Os pacientes cujas biópsias demonstraram presença de metaplasia colunar em esôfago distal, com ou sem MI, foram incluídos nesse protocolo.

3.1.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os seguintes pacientes:

- os submetidos a outras operações do trato digestivo alto, como funduplicaturas parciais (n=66), gastrectomias, derivações gastrojejunais (n=13) e esofagectomias (n=14);
- os com doenças esofágicas associadas, como acalásia (n= 5), ou pacientes com procedimentos desconhecidos nessa região (n = 10). Como demonstrado na Figura 1.

Foram também excluídos os pacientes com EB submetidos ao tratamento clínico (n=87) ou cirúrgico por funduplicatura total (n=70):

- com seguimento menor que 12 meses; ou os que não tinham dados adequados para o seguimento (sem seguimento);
- com ressecção endoscópica ou ablação do epitélio colunar do esôfago;
- os que na revisão apresentavam apenas epitélio colunar menor ou igual a 1 cm com ausência de MI em todo o seguimento (Tabela 1).

Tabela 1 - Número de pacientes (%) e motivos de exclusão nos grupos de tratamento clínico e cirúrgico por fundoplicatura total

Motivo da exclusão	Tratamento clínico n=87 (29,6%)	Fundoplicatura total n=70 (26,8%)
Sem Seguimento	27 (9,2%)	22 (8,4%)
Ablação do epitélio	0	13 (4,9%)
Ressecção endoscópica	5 (1,75%)	2 (0,7%)
EB < 1 cm/sem MI	55 (18,7%)	33 (12,6%)

3.1.4 Formação dos grupos do estudo

O estudo se baseou na comparação de dois grupos finais de tratamento (intervenção para o tratamento da DRGE em pacientes com EB), demonstrados na Figura 1:

- Grupo A: 207 pacientes tratados clinicamente com Omeprazol de 20 mg a 80 mg diários;
- Grupo B: 191 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico por hiatoplastia e fundoplicatura total, conforme técnica descrita no Anexo B.

Os doentes foram seguidos a longo prazo por uma média de 106,8 meses e mediana de 80 meses (mínimo de 12 e máximo de 483 meses). O seguimento médio do Grupo A foi de 67,8 meses com mediana de 54 meses e do Grupo B, de 147,7 meses com mediana também de 155 meses (Tabela 2).

Tabela 2 - Tempo de seguimento por grupos de tratamento clínico e cirúrgico por fundoplicatura total (meses)

	Tratamento clínico n= 207	Fundoplicatura total n= 191
Média (DP)	67,8 (51,2)	147,7 (91,9)
Mediana	54	155
Mínimo	12	12
Máximo	247	483

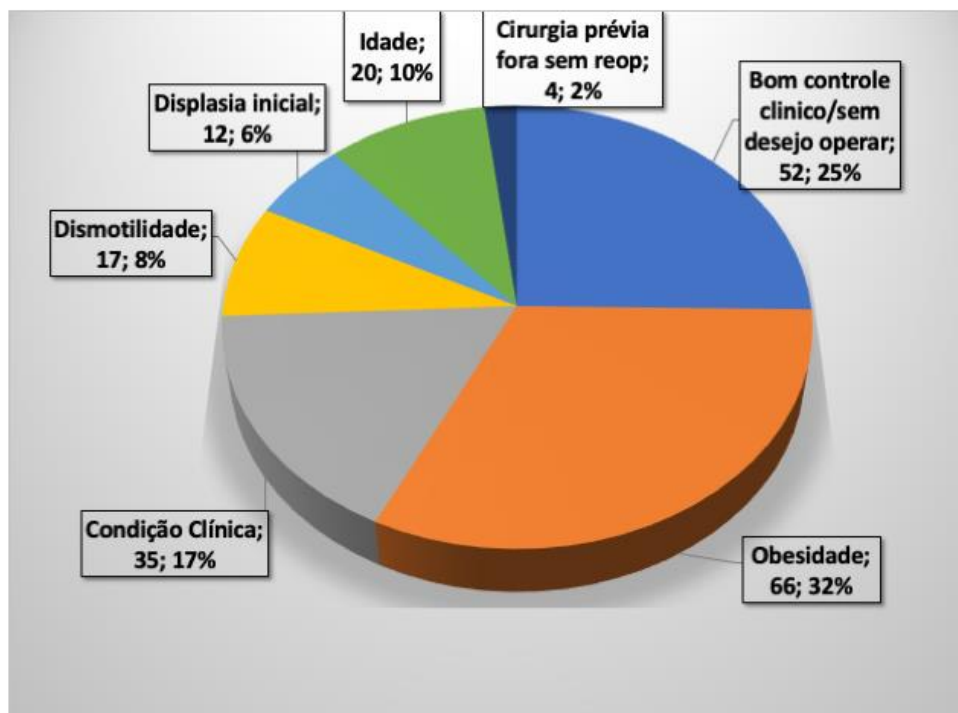
Todos realizaram exame endoscópico do esôfago pelo menos a cada dois anos, com múltiplas biópsias, segundo os protocolos do Serviço de Endoscopia da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo, pela técnica descrita no Anexo A.

Os grupos não foram randomizados.

O grupo de tratamento clínico (Grupo A) foi constituído através dos critérios utilizados habitualmente no Serviço por pacientes:

- com IMC \geq 30 (n= 66);
- idosos com idade $>$ 75 anos (n= 20);
- com estudo manométrico do esôfago mostrando alterações motoras do esôfago que contraindicassem a realização de fundoplicatura, como aperistalse, atonia esofágica ou hipocontratilidade do corpo menor do que 30 mmHg, sem reserva peristáltica (n=17);
- com alterações anatômicas importantes que determinavam aumento da pressão intra-abdominal (abdominoplasias, alterações morfológicas da coluna vertebral com cifose acentuada) ou, ainda, sem condições clínicas por comorbidades que impedissem o tratamento cirúrgico (n=35).
- os já encaminhados ao Serviço com quadros prévios de displasia de baixo grau (n=12). Dois pacientes tiveram ausência de displasia após o segundo exame de endoscopia e foram encaminhados ao tratamento cirúrgico.
- os previamente operados sem sucesso em outros serviços e que não foram encaminhados para novo tratamento cirúrgico (n=4).
- os que tinham sintomas e complicações controladas com a medicação e não desejavam ser operados ou recusavam o tratamento cirúrgico após informados sobre o procedimento pela equipe cirúrgica (n=52).

Os critérios utilizados para a formação do grupo A estão representados na Figura 2.



Fonte: O pesquisador

Figura 2 - Critérios para o encaminhamento de pacientes com esôfago de Barrett para tratamento clínico (Grupo A)

3.2 Protocolo de coleta de dados

Foram coletados os seguintes dados dos pacientes selecionados para ambos os grupos, no início e no fim do seguimento:

1. demográficos (sexo, idade e etnia);
2. antropométricos (peso e altura e cálculo do IMC);
3. presença de tabagismo;

4. sintomas de RGE (pirose, regurgitação, disfagia, empachamento, sintomas respiratórios e/ou otorrinolaringológicos).
5. dados endoscópicos:
 - extensão do epitélio colunar e **critérios** segundo a **C**lassificação de Praga ⁽⁶⁴⁾ **(Anexo 1)**;
 - caracterização de EB curto (menor ou igual a 3 cm) e longo (maior que 3 cm);
 - estudo histológico do material de biópsias obtidas dos pacientes com EB;
 - presença de hérnia hiatal, esofagite erosiva, úlceras e estenoses pépticas **e** presença de adenocarcinoma;
 - no grupo de pacientes operados, foi avaliada a situação da funduplicatura (normal, migrada, desgarrada, ou ambas).
6. Dados anatomopatológicos do epitélio do EB:
 - tipo do epitélio colunar;
 - metaplasia intestinal (MI);
 - grau da displasia;
 - adenocarcinoma.

3.3 Seguimento e avaliação do epitélio colunar

No seguimento, foram comparados dados clínicos, endoscópicos e anatomopatológicos em dois momentos: a primeira avaliação no início, e outra no fim do seguimento.

A data do início do seguimento para o Grupo A, com o tratamento clínico, foi a da primeira consulta no ambulatório, na qual o paciente iniciou o uso de Omeprazol 40 mg ao dia.

Para o grupo cirúrgico (Grupo B), foi a data da operação realizada.

Os dois momentos, pré e pós-tratamento da DRGE, foram avaliados de forma vertical com o objetivo de comparar a evolução de cada grupo ao longo do tempo em resposta ao tratamento realizado.

3.3.1 Comparação dos resultados após tratamento da DRGE em pacientes com EB em ambos os grupos

No fim do seguimento, os dados endoscópicos e anatomopatológicos foram coletados novamente para fins de comparação com os dados obtidos inicialmente. Nesta análise, serão apresentados os dados endoscópicos e histológicos de ambos os grupos antes e depois do tratamento, com a descrição da evolução dos epitélios, assim como o desenvolvimento de displasia e adenocarcinoma que surgiram durante o seguimento.

Os grupos foram comparados entre si em relação aos seguintes resultados endoscópicos, anatomopatológicos e clínicos:

1. extensão do epitélio colunar e critérios segundo a Classificação de Praga;
2. extensão do EB em comparação com o início de seguimento (mantido, progressão, regressão parcial e regressão completa);
3. regressão da MI;
4. desenvolvimento de displasia (DBG e DAG) e de adenocarcinoma;
5. presença de esofagite erosiva na última endoscopia;
6. uso de IBP (sim ou não); dose de IBP utilizada naquele momento;
7. ocorrência de sintomas em geral (com ou sem sintomas);
8. sintomas de DRGE com alterações anatômicas (hérnia de hiato, esofagite erosiva, úlceras);

9. sintomas de refluxo sem alterações anatômicas (sim ou não);
10. disfagia (sim ou não);
11. submetido à esofagectomia.

Os pacientes tratados com IBP receberam medicação gratuita fornecida pelo hospital. A adesão ao tratamento, assim como a alteração das doses de IBP, foi verificada durante as consultas no ambulatório.

Nos submetidos à fundoplicatura, o IBP foi retirado de forma escalonada após a cirurgia. Durante as visitas ambulatoriais, foi avaliada a necessidade de retorno ou aumento da medicação conforme queixas clínicas ou achados endoscópicos.

Serão realizadas três comparações para a análise de resultados:

1. Comparações utilizando todos os pacientes dos dois grupos de forma geral, de acordo com os itens já descritos;
2. Para melhor adequar a comparação entre os dois grupos, foi também realizada essa análise através de randomização dos grupos pelo PSM, pareando os grupos pelos dados de idade, sexo, raça, IMC e tabagismo;
3. Por último, foi também realizada nova análise específica com os grupos randomizados pelo PSM, pareados pela extensão do EB curto e longo.

Nas três comparações, o efeito relativo de tratamento clínico e cirúrgico foi comparado pelas medianas da extensão do EB em ambos os grupos no pré e pós-operatório.

Foi avaliado também, nos grupos randomizados pela extensão do EB, qual grupo apresentou maior chance de desenvolver displasia ou adenocarcinoma através de regressão logística.

3.4 Análise estatística

Todos os dados foram recuperados dos prontuários médicos dos pacientes ou através de entrevistas durante as consultas ambulatoriais. Os dados coletados foram inseridos em banco de dados formatado especificamente para a realização desta pesquisa no Microsoft Access®, que permitiu gerar diferentes tabelas e relatórios.

O processo de análise de dados da presente pesquisa iniciou-se com uma exploração descritiva resultando em tabelas de frequência para variáveis qualitativas. As estatísticas de tendência central e de dispersão foram calculadas para as variáveis quantitativas. Todas as análises descritivas foram estratificadas segundo cada grupo e contaram com a inclusão do intervalo de confiança para proporção.

Na análise descritiva, as variáveis contínuas foram expressas em termos de medidas de resumo (média, mediana, desvio-padrão e quartis).

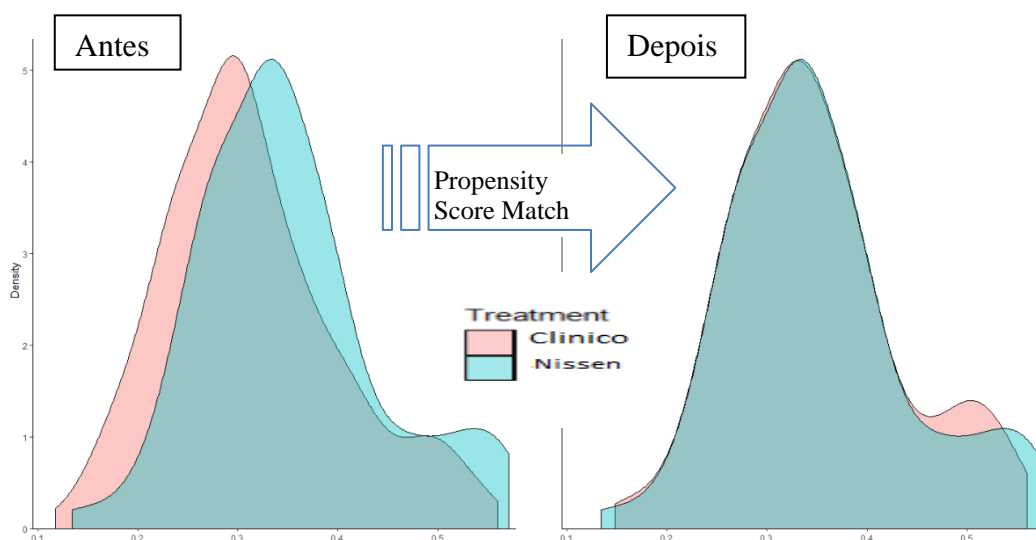
As variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e comparadas pelo teste exato de Fisher ou teste qui-quadrado.

Para a comparação de grupos, foi utilizado o teste t de Student para variáveis cuja distribuição seguia a normalidade (teste de Anderson-Darling). Para variáveis cuja distribuição não seguia a normalidade, mas eram homogêneas (teste de Bartlett), ou seja, em variâncias iguais, foi utilizado o teste de Mann-Whitney, enquanto que, para variáveis que não eram homogêneas (teste de Bartlett), foi utilizado o teste t de Brunner-Munzel.

O algoritmo *propensity score match* (PSM), com o intuito de diminuir os efeitos de desigualdade da amostra, pelo viés de escolha para entrada em cada grupo de tratamento, foi utilizado em duas comparações.

A primeira randomização entre os grupos foi realizada pelo score de propensão através do método de vizinhos mais próximos (*nearest*)⁽⁸⁰⁾ em relação aos critérios epidemiológicos descritos, com o método de redução de amostra ou *undersampling*.

A qualidade do emparelhamento usando os gráficos de densidade da distância antes e depois do PSM, bem como os resultados da análise comparativa, está na Figura 3. As variáveis de idade, sexo, IMC pré, etnia e tabagismo foram mantidas no modelo para fins de ajuste da qualidade.



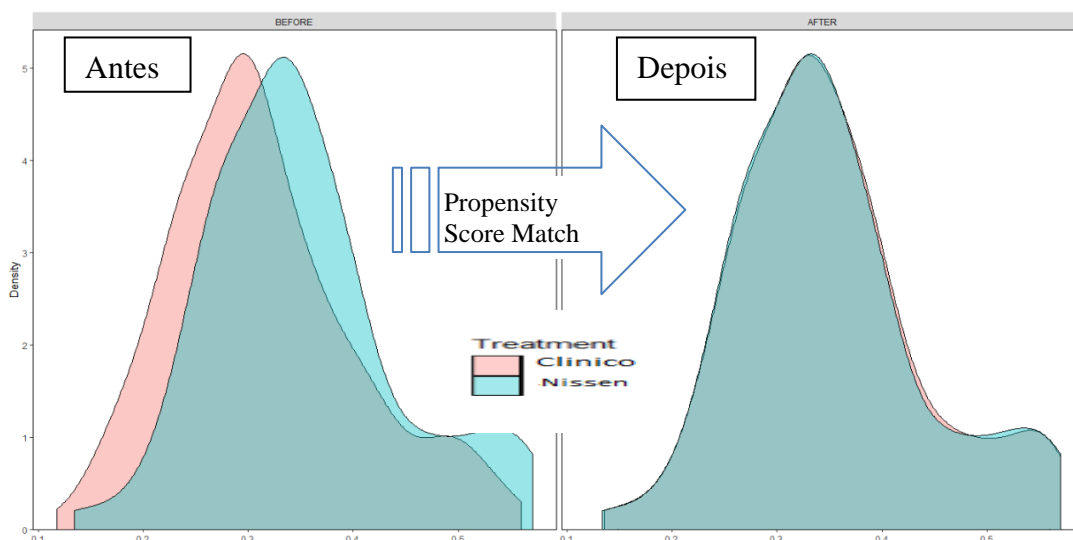
Fonte: O pesquisador

Figura 3 - Gráfico de dispersão dos riscos epidemiológicos pré e pós aplicação do *propensity score match*, mostrando que, depois da aplicação, os grupos se equiparam

O segundo algoritmo de PSM pareou os grupos utilizando os critérios de EB curto e longo, no intuito de avaliar se a diferença de tratamento entre os grupos era mantida independente da extensão inicial dos epitélios. Este PSM utilizou o método exato de pareamento entre grupos, usando condição de contorno à variável adenocarcinoma e/ou displasia de alto grau,

O método de *standard mean difference* foi utilizado para avaliar a qualidade do pareamento, bem como gráficos de densidade de distâncias. Os gráficos de densidade da distância antes e depois do PSM e os resultados da análise estão na Figura 4, demonstrando a qualidade do emparelhamento pelo método exato. A variável de EB curto e longo foi

mantida no modelo para fins de análise independente dessas características entre grupos.



Fonte: O pesquisador

Figura 4 - Gráfico de dispersão pré e pós-aplicação do propensity score match, método exato nos grupos pela extensão do epitélio curto ou longo

Gráficos de perfil pela mediana e quartis foram utilizados para expressar graficamente as medidas no tempo; boxplot e gráficos de barras (barplot) foram utilizados para medir as medidas com tempo único.

O Teste de análise de variância (ANOVA) não paramétrico para dois fatores (two ways) foi utilizado para avaliar o efeito relativo ao tratamento nos Grupos A e B quanto à diminuição do epitélio do EB através da utilização das medianas antes e após o tratamento. A análise de variância foi realizada com as três comparações realizadas com a amostra completa dos pacientes, e foi aplicada também após randomização dos pacientes pelo PSM na primeira e na segunda comparação das amostras.

Foi realizada uma regressão logística múltipla com stepwise forward para comparar os Grupos A e B, objetivando-se avaliar os desfechos

adenocarcinoma e displasia em geral e adenocarcinoma e DAG. Como variáveis de controle no modelo, foram utilizadas idade e obesidade, as únicas que foram significativamente diferentes no estudo demográfico entre os grupos (Tabela 1) para fins de ajuste da qualidade.

O nível de significância estatística assumida foi de 5%, ou seja, para valores de p menores que 0,05, considerando hipóteses bicaudais.

O software R versão 4.0.0 (R Core Team (2020), R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL (<https://www.R-project.org/>) foi utilizado para realizar as análises.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Análise geral dos grupos da pesquisa

4.1.1 Comparação entre dados demográficos e epidemiológicos

A análise dos dados demográficos e epidemiológicos dos grupos estudados está referida na Tabela 3. A média de idade e do IMC antes do tratamento no Grupo A foi maior que a do Grupo B ($p=0,01$), mostrando tendência epidemiológica da determinação do Grupo A. Os dois grupos não apresentaram diferenças entre sexo, etnia e tabagismo, demonstrando uma equidade nos grupos relacionada aos fatores demográficos. Nesta tabela, descrevem-se os testes realizados para a comparação, sendo as variáveis contínuas apresentadas em média e desvio-padrão (DP), e as variáveis categóricas apresentadas por números absolutos e frequência dentro dos próprios grupos.

Tabela 3 - Dados demográficos dos pacientes mostrando as médias com desvio-padrão nas variáveis contínuas e números absolutos e frequências distribuídas por grupos nas variáveis categóricas, assim como o valor de significância dos testes descritos

Pacientes (n=398)	Clínico Grupo A (n=207)	Fundoplicatura Grupo B (n=191)	Teste	p
Idade	58,2 ± 13,9	54,2 ± 14	Teste de Mann-Whitney	0,01
Sexo				
Masculino	116 (56,0 %)	104 (54,7%)	Teste Exato de Fisher	0,84
Feminino	91 (44,0 %)	86 (45,3%)		
Etnia				
Branca	181(87,4%)	175(92,1%)	Teste Exato de Fisher	0,205
Outras	26(12,6%)	15(7,9%)		
IMC pré-tratamento	27,3 ± 7,1	25,3 ± 5,7	Teste t Brunner-Munzel	<0,001
IMC pós-tratamento	27,1 ± 8,2	26,2 ± 6,2	Teste de Mann-Whitney	0,019
Tabagismo				
Ex-tabagista	18(11,8%)	15(10,9%)	Teste Exato de Fisher	0,947
Não	107(69,9%)	98(71,6%)		
Sim	26(18,3%)	24(17,5%)		

4.1.2 Comparação de dados endoscópicos e histopatológicos pré e pós-tratamento

Todos os dados estão referidos na Tabela 4.

Não houve, antes do tratamento, diferença entre a extensão dos epitélios de EB entre os grupos estudados, avaliando a extensão máxima ou a Classificação de Praga, ou mesmo quando categorizados em EB curto e longo. Os grupos estudados também não apresentaram diferenças entre a presença de estenoses ($p=0,322$) de esofagite erosiva no pós-tratamento ($p=0,687$). No entanto, houve uma redução na extensão do EB após o tratamento cirúrgico em relação ao grupo clínico, passando de 3,4 cm para 2,5 cm em média ($p<0,001$). Também houve, claramente, uma redução da presença de hérnia de hiato no grupo cirúrgico, o que já era esperado ($p<0,001$).

Quanto aos achados histopatológicos, o Grupo B apresentou maior regressão da MI e menor evolução para adenocarcinoma e displasia de alto grau, classificados em conjunto, quando comparado ao Grupo A ($p=0,03$). Quando analisada a progressão do epitélio do EB para adenocarcinoma, qualquer grau de displasia, ou os dois somados, o Grupo B apresentou uma tendência para menor progressão do que o Grupo A nas três categorias ($p=0,056$, $p=0,077$ e $p=0,066$ respectivamente).

Tabela 4 - Comparação entre dados endoscópicos e histopatológicos por grupo, no pré e pós-tratamento. Médias com desvio-padrão nas variáveis contínuas e números absolutos e frequências distribuídas por grupos nas variáveis categóricas, assim como o valor de significância dos testes descritos

Pacientes** (n=398)	Clínico Grupo A (n=207)	Fundoplicatura Grupo B (n=191)	p*
EB pré (cm)	3,6 ± 6,6	3,4 ± 2,7	0,107
Praga C (cm)	1,9 ± 3	1,8 ± 2,9	0,356
Praga M (cm)	3,2 ± 3,4	3,3 ± 2,6	0,102
EB extensão			
Curto	139(67,2%)	119(62,6%)	0,4
Longo	68(32,8%)	71(37,4%)	
EB pós (cm)	3,4 ± 3,4	2,5 ± 2,9	<0,001
Praga C (cm)	2,2 ± 3,4	1,6 ± 2,7	0,033
Praga M (cm)	3,4 ± 3,4	2,5 ± 3	0,001
Estenose pré	18(8,7%)	23(12,1%)	0,322
Estenose pós	12(5,8%)	14(7,2%)	0,857
Esofagite erosiva pós			
Não	170(82,5%)	160 (84,2%)	0,687
Sim	36(17,5%)	30(15,8%)	
Presença de hérnia de hiato pré	160(77,3%)	132(69,5%)	0,08
Presença de hérnia de hiato pós	153(74,27%)	75(39,5%)	<0,001
Regressão de MI			
Não	163(78,7%)	116(61,1%)	<0,001
Sim	44(21,3%)	74(38,9%)	
Displasia			
Não	179 (86,5 %)	175 (92,1 %)	0,077
Sim	28 (13,5 %)	15 (7,9 %)	
Adenocarcinoma e/ou qualquer displasia			
Não	175 (84,6 %)	173 (91,0 %)	0,066
Sim	32 (15,4 %)	17 (9,0 %)	
Adenocarcinoma e/ou DAG			
Não	193 (93,2 %)	186 (97,9 %)	0,03
Sim	14 (6,8 %)	4 (2,1 %)	
Adenocarcinoma			
Não	196 (94,7 %)	187 (98,4 %)	0,056
Sim	11 (5,3 %)	3 (1,6 %)	

(*) Fisher, Mann-Whitney; **EB= Extensão Esôfago de Barrett; Praga C e Praga M = Classificação endoscópica de Praga circunferencial e máxima respectivamente (63); pré= pré-tratamento; pós= pós-tratamento; MI= Metaplasia Intestinal; Adeno= Adenocarcinoma; DAG= Displasia de Alto grau

Fonte: O pesquisador

4.1.3 Comparação dos sintomas clínicos e da evolução dos epitélios de EB após o tratamento em ambos os grupos

Na Tabela 5, serão apresentados os dados das avaliações clínicas e de evolução do epitélio de EB após o seguimento dos grupos sob o tratamento proposto. Os pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico apresentaram menor necessidade de uso de medicação para refluxo (IBP) ($p < 0,001$), menor presença de sintomas ($p = 0,016$), e de sintomas relacionados à DRGE com alterações anatômicas (esofagite erosiva e hérnia de hiato) ($p < 0,001$). Houve, principalmente, menor progressão e maior regressão da extensão do EB do que no Grupo Clínico A ($p < 0,001$).

Não houve diferença entre as queixas de disfagia ou de sintomas da DRGE sem alterações anatômicas (hérnia de hiato e esofagite erosiva).

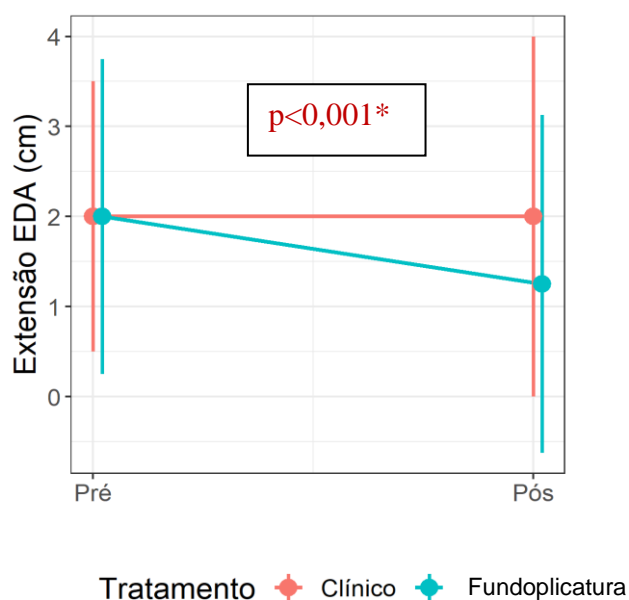
Tabela 5 - Comparação dos dados clínicos e da evolução do epitélio colunar no esôfago nos grupos de tratamento

Pacientes** (n=398)	Clínico Grupo A (n=207)	Fundoplicatura Grupo B (n=191)	p*
Uso de medicação			
Não	17 (8,21%)	91 (47,89%)	<0,001
Sim	190 (91,79%)	99 (52,11%)	
Presença de sintomas			
Com	57(27,5%)	32(16,8%)	0,016
Sem	150(72,5%)	158(83,2%)	
Sintomas de DRGE com alterações anatômicas			
Não	161 (77,78%)	173 (91,05 %)	<0,001
Sim	46 (22,22%)	17 (8,95 %)	
Sintomas de DRGE sem alterações anatômicas			
Não	202 (97,58 %)	181 (95,26 %)	0,2787
Sim	5 (2,42 %)	9 (4,74 %)	
Disfagia			
Não	196 (94,69 %)	177 (93,16 %)	0,536
Sim	11 (5,31 %)	13 (6,84 %)	
Extensão do EB			
Mantido	51 (24,64 %)	38 (20 %)	<0,001
Progressão	83 (40,1 %)	26 (13,68 %)	
Regressão parcial	51 (24,64 %)	84 (44,21 %)	
Regressão total	19 (9,18 %)	41 (21,58 %)	
Esofagectomia	3 (1,45 %)	1 (0,53 %)	

(*)*Teste Exato de Fisher*

Fonte: O pesquisador

O efeito relativo do tratamento cirúrgico foi melhor que o clínico. A Figura 5 mostra que houve maior diminuição do epitélio colunar do esôfago com o tratamento cirúrgico ($p < 0,001$).



* EDA = Endoscopia digestiva alta / Pré = pré-tratamento / Pós = pós-tratamento

(*) ANOVA ou análise de variância

Fonte: O pesquisador

Figura 5 - Comparação do efeito relativo ao tratamento nas medianas das extensões do EB nos dois grupos, pré e pós-tratamento ($p < 0,05$)

4.2 Comparação entre grupos após análise estatística específica com utilização do PSM (*Propensity Score Match*)

Na análise geral dos grupos, a idade e o IMC de entrada no seguimento foram diferentes entre os grupos por um provável viés de seleção, uma vez que os grupos não foram randomizados. No intuito de minimizar os efeitos da desigualdade da amostra e o viés de seleção, foi realizada uma randomização na análise dos grupos através de *Propensity Score Match*. Como os grupos apresentavam amostra muito semelhante em termos de números, para se obter uma randomização mais fidedigna, realizou-se o *under sampling*, ou seja, uma diminuição de amostras para parear o PSM com dados mais aleatórios. Foram realizadas duas comparações utilizando o PSM, primeiramente pareando por variáveis demográficas e de extensão do epitélio, e, em uma segunda análise, eles foram pareados segundo a extensão do epitélio curto ou longo, como veremos a seguir:

4.2.1 Comparação entre os grupos pareados por variáveis demográficas

As variáveis utilizadas para o PSM foram IMC, idade, etnia, tabagismo e extensão do EB (curto e longo). Estes dados são reconhecidos na literatura como fatores de maior risco na progressão do epitélio do EB para adenocarcinoma e displasia ^(12, 55-57), sendo o objetivo primário da comparação entre os dois grupos de tratamento.

Através da técnica de redução da amostra para melhor comparação, 100 pacientes foram pareados em cada grupo (Tabela 6).

Pode-se observar diferença significativa no Grupo B em relação ao Grupo A nos critérios relacionados ao tratamento da DRGE, como extensão do EB após o tratamento ($p < 0,001$), presença de hérnia de hiato ($p < 0,001$), regressão da MI ($p = 0,006$), necessidade de utilização de medicação para refluxo ($p < 0,001$), assim como ocorrência de sintomas da DRGE ($p = 0,006$). A comparação entre grupos mostrou melhores resultados no tratamento da DRGE, bem como menor progressão e maior regressão do EB ($p < 0,001$). Entretanto, houve apenas tendência a haver menor progressão para displasia e adenocarcinoma no Grupo A ($p = 0,258$).

Tabela 6 - Dados demográficos, endoscópicos e clínicos comparativos dos pacientes dos Grupos A (tratamento clínico) e B (funduplicatura total) com aplicação do *Propensity Score Match*

	Grupo A (Clínico) (N=100)	Grupo B (Funduplicatura) (N=100)	p*
Idade	53,1 ± 13,3	52,9 ± 13,6	0,951
IMC pré	26,8 ± 8,8	26 ± 5,4	0,042
IMC pós	26 ± 9,7	26,4 ± 7	0,299
Sexo			
Masculino	53 (53%)	55 (55%)	0,887
Feminino	47 (47%)	45 (45%)	
Etnia			
Branca	91 (91%)	92 (92%)	0,245
Outras	9(9%)	8(8%)	
Tabagismo			
Ex-tabagista	9 (11,7%)	5 (6,8%)	0,518
Não	57 (74,0%)	54 (74,0%)	
Sim	11 (14,3%)	14 (19,2%)	
Extensão EB Pré	3,4 ± 3,5	3,3 ± 2,6	0,241
Extensão EB Pós	3,9 ± 3,7	2,3 ± 2,8	<0,001
EB extensão			
Curto	64 (64%)	64 (64%)	1
Longo	36 (36%)	36 (36%)	
Esofagite erosiva pós			
Não	79 (79%)	86 (86%)	0,264
Sim	21 (21%)	14 (14%)	
Presença de hérnia de hiato pós			
Não	18 (18%)	65 (65%)	<0,001
Sim	82 (82%)	35 (35%)	
Regressão de MI			
Não	78 (78%)	59 (59%)	0,006
Sim	22 (22%)	41 (41%)	
Adeno + DAG			
Não	95 (95%)	98 (98%)	0,445
Sim	5 (5%)	2 (2%)	

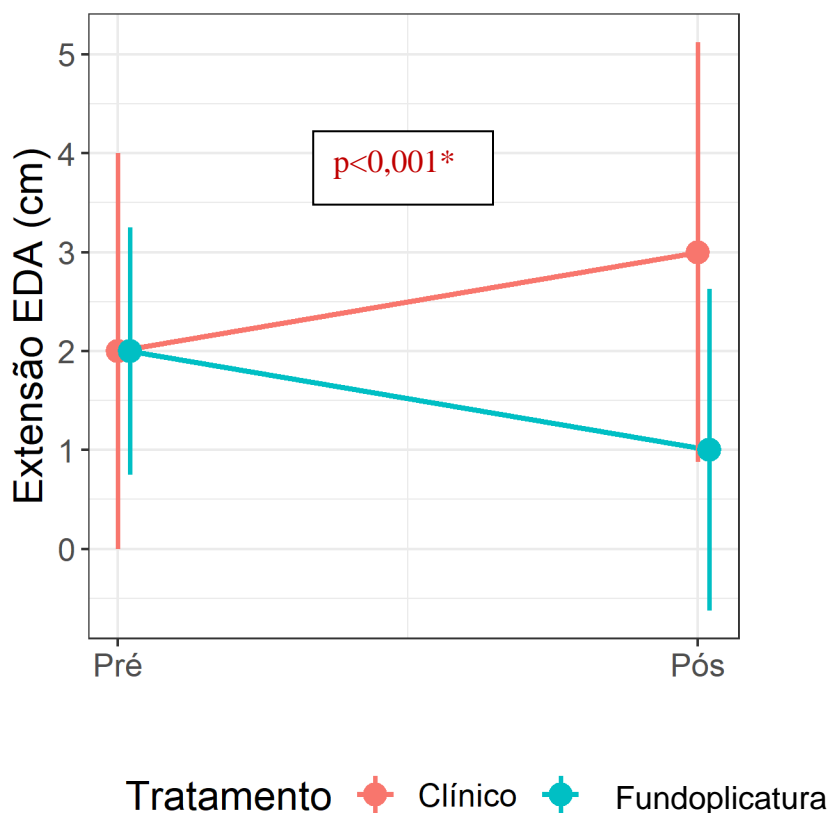
continua

Tabela 6 (conclusão) - Dados demográficos, endoscópicos e clínicos comparativos dos pacientes dos Grupos A (tratamento clínico) e B (funduplicatura total) com aplicação do *Propensity Score Match*

	Grupo A (Clínico) (N=100)	Grupo B (Funduplicatura) (N=100)	p*
Adeno/displasia			
Não	86 (86%)	92 (92%)	0,258
Sim	14 (14%)	8 (8%)	
Adeno			
Não	95 (95%)	97 (97%)	0,721
Sim	5 (5%)	3 (3%)	
Displasia			
Não	87 (87%)	94 (94%)	0,146
Sim	13 (13%)	6 (6%)	
Uso de medicação			
Não	4 (4%)	43 (43%)	<0,001
Sim	96 (96%)	57 (57%)	
Presença de sintomas			
Com	27 (27%)	15 (15%)	0,066
Sem	73 (73%)	85 (85%)	
Sintomas de DRGE com alterações anatômicas			
Não	26 (26%)	15 (15%)	0,006
Sim	1 (1%)	0 (0%)	
Situação do EB			
Mantido	25 (25%)	22 (22%)	<0,001
Progressão	38 (38%)	14 (14%)	
Regressão parcial	26 (26%)	39 (39%)	
Regressão total	10 (10%)	24 (24%)	
Esofagectomia	1 (1%)	1 (1%)	

(*) Fisher, Mann-Whitney; **EB= Extensão Esôfago de Barrett; pré= pré-operatória; pós= pós-operatória; DAG= Displasia de Alto Grau; MI= Metaplasia Intestinal; Adeno= Adenocarcinoma
Fonte: O pesquisador

Mesmo após aplicação do PSM para a comparação dos grupos, o efeito relativo de tratamento foi maior no Grupo B em relação à extensão do epitélio do EB, como demonstrado na Figura 6 ($p < 0,001$).



(*) ANOVA ou análise de variância

* EDA = Endoscopia digestiva alta / Pré = pré-tratamento / Pós = pós-tratamento

Fonte: O pesquisador

Figura 6 - Comparação do efeito do tratamento nas medianas da extensão do EB nos exames endoscópicos pré e pós-tratamento nos dois grupos randomizados pelo propensity score match através do método de vizinhos mais próximos ($p < 0,05$)

4.2.2 Comparação entre grupos pareados pela extensão do EB

Realizou-se a randomização pelo PSM utilizando somente a variável extensão do EB (curto e longo). Utilizou-se o método exato de pareamento com condição de **contorno à** variável adenocarcinoma e/ou displasia de alto grau. A utilização das variáveis de contorno permitiu aumentar a sensibilidade para verificar a progressão do epitélio para neoplasias **s** dentre os dois grupos.

A utilização do pareamento **por** PSM pela extensão do EB foi comparar o tratamento realizado nos dois grupos **retirando** eventual viés da amostra **a** em relação à extensão do EB.

Os resultados após comparação entre os grupos com Fisher, Mann-Whitney e regressão logística estão referidos na Tabela 5.

Tabela 7 - Dados demográficos, endoscópicos e clínicos dos pacientes mostrando frequências e resultados distribuídos por grupos após a aplicação do *Propensity Score Match* (pela variável de extensão do EB) entre os Grupos A (Clínico) e B (Funduplicatura total)

Variáveis	Grupo A (Clínico) (N=190)	Grupo B (Funduplicatura) (N=180)	p*
Idade	57,9 ± 13,9	54,4 ± 14	0,026
≤60	98 (51,6%)	110 (61,1%)	0,075
>60	92 (48,4%)	70 (38,9%)	
IMC pré	27 ± 7,3	25,1 ± 5,8	0,001
IMC pós	26,8 ± 8,4	26,1 ± 6,4	0,04
Sexo			
Masculino	107 (56,3%)	97 (53,9%)	0,676
Feminino	83 (43,7%)	83 (46,1%)	
Etnia			
Branca	166 (87,4%)	165 (91,7%)	0,221
Outras	24(12,6%)	15(8,3%)	
Tabagismo			
Ex-tabagista	15 (10,7%)	14 (10,8%)	0,961
Não	99 (70,7%)	94 (72,3%)	
Sim	26 (18,6%)	22 (16,9%)	
Extensão EB Pré	3,8 ± 6,9	3,2 ± 2,6	0,645
Extensão EB Pós	3,6 ± 3,5	22,2 ± 2,7	<0,001
EB extensão			
Curto	122 (64,2%)	119 (66,1%)	0,744
Longo	68 (35,8%)	61 (33,9%)	
Esofagite erosiva pós			
Não	155 (82,0%)	150 (83,3%)	0,784
Sim	34 (18,0%)	30 (16,7%)	
Presença de hérnia de hiato pós			
Não	45 (23,8%)	110 (61,1%)	<0,001
Sim	144 (76,2%)	70 (38,9%)	
Regressão de MI			
Não	151 (79,5%)	107 (59,4%)	<0,001
Sim	39 (20,5%)	73 (40,6%)	

continua

Tabela 7 (conclusão) - Dados demográficos, endoscópicos e clínicos dos pacientes mostrando frequências e resultados distribuídos por grupos após a aplicação do *Propensity Score Match* (pela variável de extensão do EB) entre os Grupos A (Clínico) e B (Fundoplicatura total)

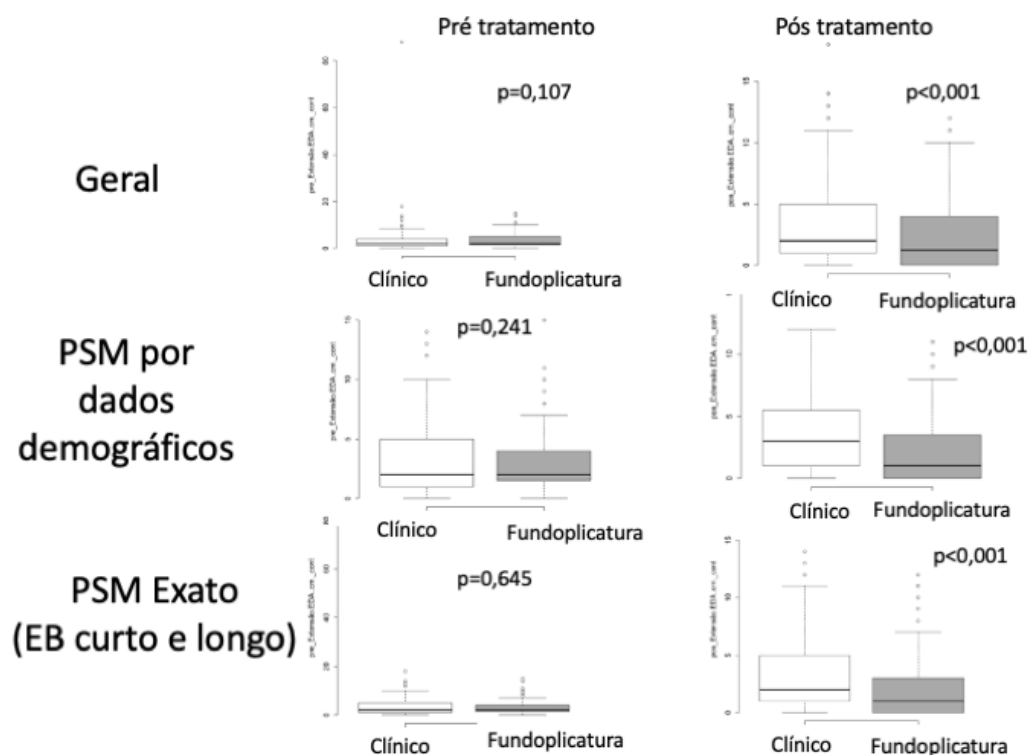
Variáveis	Grupo A (Clínico) (N=190)	Grupo B (Fundoplicatura) (N=180)	p*
Adeno/displasia			
Não	158 (83,2%)	163 (90,6%)	0,046
Sim	32 (16,8%)	17 (9,4%)	
Adeno + DAG			
Não	176 (92,6%)	176 (97,8%)	0,028
Sim	14 (7,4%)	4 (2,2%)	
Adeno			
Não	179 (94,2%)	177 (98,3%)	0,054
Sim	11 (5,8%)	3 (1,7%)	
Displasia			
Não	162 (85,3%)	165 (91,7%)	0,073
Sim	28 (14,7%)	15 (8,3%)	
Uso de medicação			
Não	15 (7,9%)	85 (47,2%)	<0,001
Sim	175 (92,1%)	95 (52,8%)	
Presença de sintomas			
Com	54 (28,4%)	30 (16,7%)	0,011
Sem	136 (71,6%)	150 (83,3%)	
Sintomas de DRGE com alterações anatômicas			
Não	147 (77,4%)	164 (91,1%)	<0,001
Sim	43 (22,6%)	16 (8,9%)	
Situação do EB			
Mantido	46 (24,2%)	34 (18,8%)	<0,001
Progressão	77 (40,5%)	23 (12,8%)	
Regressão parcial	46 (24,2%)	81 (45%)	
Regressão total	18 (9,5%)	41 (22,8%)	
Esofagectomia	3 (1,6%)	1 (0,6%)	

(*) Fisher, Mann-Whitney; **EB= Extensão Esôfago de Barrett; pré= pré-operatória; pós= pós-operatória; MI= Metaplasia Intestinal; Adeno= Adenocarcinoma; DAG= Displasia de Alto grau
Fonte: O pesquisador

Observou-se novamente, através do método exato, diferenças do Grupo B em relação ao Grupo A nos critérios relacionados ao tratamento da DRGE, como extensão do EB após o tratamento ($p < 0,001$), presença de hérnia de hiato ($p < 0,001$), regressão da MI ($p < 0,001$), necessidade de utilização de medicação para refluxo ($p < 0,001$), presença de sintomas em geral ($p = 0,011$), assim como de sintomas de DRGE ($p < 0,001$). Foi demonstrada também diferença no desenvolvimento de adenocarcinoma e/ou DAG ($p = 0,028$) e adenocarcinoma e/ou qualquer displasia ($p = 0,046$). Houve uma tendência de menor ocorrência de adenocarcinoma no Grupo B ($p = 0,054$), demonstrada na Tabela 7.

Com a metodologia exata e a utilização de variáveis de contorno (desenvolvimento de adenocarcinoma e displasia), aumentou-se a sensibilidade de o evento ocorrer nos grupos randomizados pelo PSM.

A Figura 7 mostra a diferença das extensões do EB antes e depois do tratamento nos três estudos realizados com pareamentos distintos (itens 4.1.2, 4.2.1 e 4.2.2).

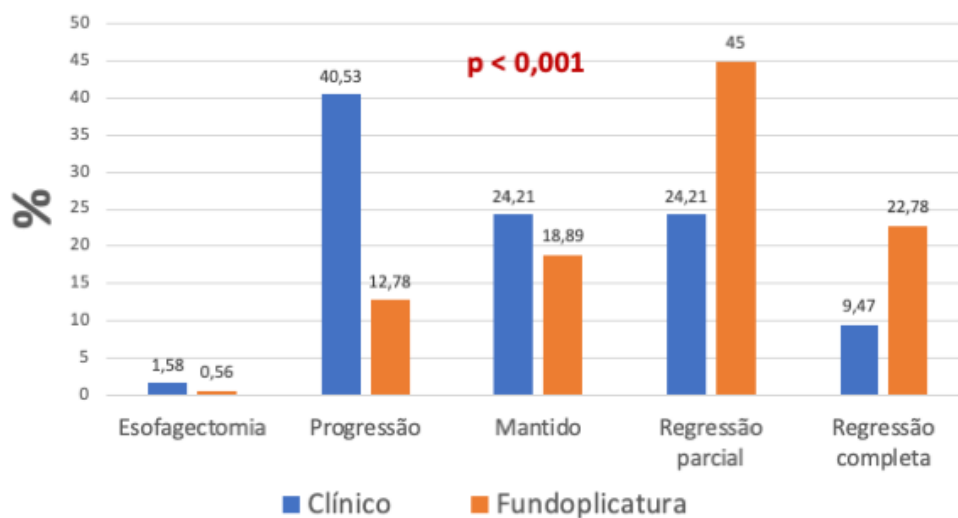


Fonte: O pesquisador

* PSM = propensity score match / EB = esôfago de Barrett / Fundopl. = fundoplicatura

Figura 7 - Gráficos da extensão do epitélio de EB antes e depois dos tratamentos clínicos e cirúrgicos, comparando os diferentes pareamentos dos grupos

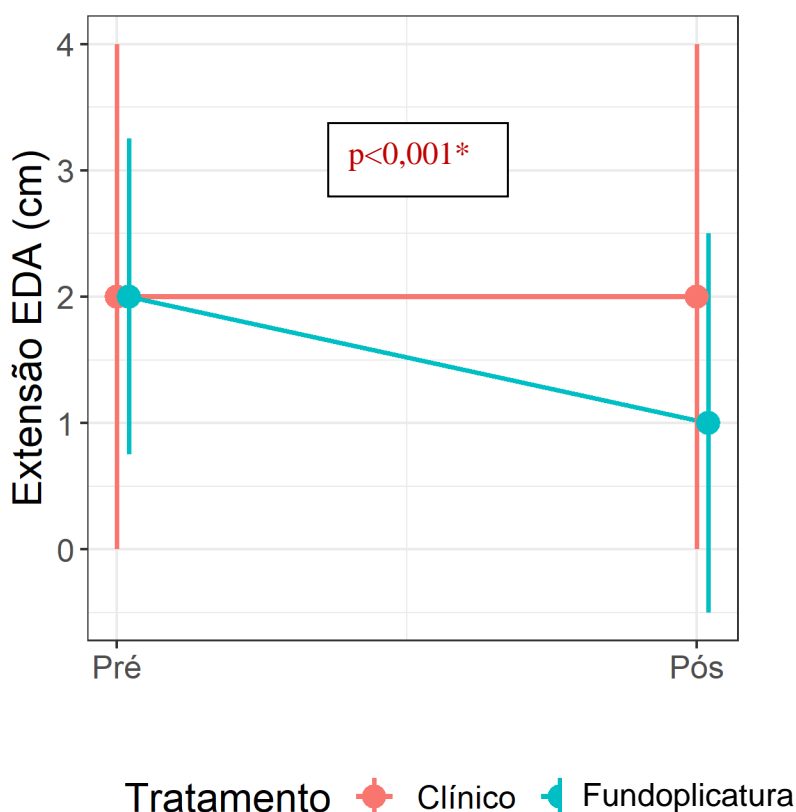
Com a análise utilizando o PSM exato, verifica-se melhor evolução do epitélio do EB com menor progressão e maior regressão da sua extensão no Grupo B em relação ao A (Figura 8).



Fonte: O pesquisador

Figura 8 - Evolução em porcentagem dos epitélios de EB após tratamento, comparação entre os dois grupos, tratamento clínico e fundoplicatura

Mais uma vez, após aplicação do PSM com método exato para a comparação dos grupos, o efeito relativo de tratamento foi maior no Grupo B em relação à extensão do epitélio do EB ($p < 0,001$), como demonstrado na Figura 9.



Fonte: O pesquisador

* EDA = Endoscopia digestiva alta / Pré = pré-tratamento / Pós = pós-tratamento

(*) ANOVA ou análise de variância

Figura 9 - Comparação do efeito dos tratamentos nas medianas das extensões do EB nos dois grupos randomizados pelo *propensity score match* através do método exato pré e pós-tratamento ($p < 0,05$)

Através da regressão logística, comparamos os Grupos A e B em relação aos desfechos de adenocarcinoma e qualquer displasia e de adenocarcinoma e DAG. Manteve-se a idade e o IMC como covariável no modelo de regressão logística para fins de ajuste da qualidade. Estes são reconhecidos como fatores de risco para a progressão dos epitélios do EB, e foram motivos de inserção de pacientes no grupo clínico.

A Tabela 8 mostra os valores da regressão logística para a avaliação da razão de probabilidade (OR) de maior risco entre os grupos de desenvolver adenocarcinoma com qualquer displasia e adenocarcinoma e DAG.

Tabela 8 - Regressão logística múltipla na comparação entre os grupos clínico e cirúrgico para o risco de desenvolver adenocarcinoma + qualquer displasia e adenocarcinoma + DAG controlada por idade e obesidade

Variável Explicativa	Categoria	Referência	OR	Inf. IC 95% (OR)	Sup. IC 95% (OR)	P Valor
Adenocarcinoma + qualquer displasia			0,19	0,11	0,32	<0,001
Braço	Fundoplicatura	Clínico	0,51	0,27	0,97	0,041
Idade	>60	<60	1,31	0,71	2,41	0,384
IMC	>=30	<30	0,77	0,34	1,75	0,537
Adenocarcinoma + DAG			0,08	0,03	0,17	<0,001
Braço	Fundoplicatura	Clínico	0,26	0,08	0,81	0,021
Idade	>60	<60	1,84	0,69	4,94	0,226
IMC	>=30	<30	0,00	0,00	Inf	0,989

*OR= Odds ratio / Inf IC = Intervalo de confiança inferior /
Sup IC= Intervalo de confiança superior / cate= categoria

O grupo clínico (Grupo A) tem 1,94 (obs.: $1,94 = 1/0,51$) mais chance de ter adenocarcinoma e/ou displasia em geral do que o grupo cirúrgico (Grupo B), considerando-se idade e obesidade controlada ($p= 0,041$).

O grupo clínico (Grupo A) tem 3,83 (obs.: $3,83 = 1/0,26$) mais chances de ter adenocarcinoma e/ou DAG do que o grupo cirúrgico (Grupo B), considerando-se idade e obesidade controlada ($p= 0,021$).

Como resumo dos resultados, o tratamento cirúrgico do RGE nos pacientes com EB apresentou melhor controle do que o tratamento clínico em relação aos seguintes parâmetros:

- melhor controle de sintomas com menor necessidade de utilização de medicação para o refluxo;
- maior controle do epitélio colunar, cursando com maior regressão de MI, maior regressão da extensão e menor progressão da extensão do EB;
- menor progressão do EB para adenocarcinoma e DAG, com tendência de propiciar maior proteção para o desenvolvimento de qualquer tipo de displasia no epitélio colunar esofágico;
- sendo o EB longo ou curto, observou-se superioridade de tratamento no grupo cirúrgico.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O atual estudo foi realizado através do seguimento ao longo de pelo menos 20 anos dos pacientes encaminhados ao ambulatório criado especificamente para o seguimento do EB. Com o passar dos anos, algumas alterações foram sendo adotadas, principalmente através da experiência do Serviço com o acompanhamento da doença. Vale a pena ressaltar que, ainda hoje, existe na literatura internacional algumas diferenças marcantes nos critérios diagnósticos do EB. Algumas sociedades médicas identificam o EB a partir de qualquer extensão de epitélio colunar no esôfago distal, como a AGA – American Gastroenterological Association, a ASGE – American Society for Gastrointestinal Endoscopy e a Sociedade Australiana de Gastroenterologia. Outras, como a sociedade europeia (ESGE), a britânica (BSG) e o Colégio Americano de Gastroenterologia (ACG – American College of Gastroenterology), definem como EB apenas o epitélio colunar no esôfago distal a partir de 1 cm. A confirmação histopatológica do EB também apresenta algumas alterações. Enquanto a Sociedade Britânica (BSG) aceita qualquer epitélio colunar como marcador para o diagnóstico de EB, todas as outras sociedades só aceitam a histologia que confirme a presença de MI (38, 39, 81-83). No ambulatório do Serviço, incluem-se todos os pacientes que chegam com diagnóstico endoscópico de epitélio colunar de qualquer extensão, mesmo o epitélio colunar sem presença de MI no exame histológico. Para fins do estudo atual, foram excluídos os doentes com menos de 1 cm de epitélio colunar de extensão, com ou sem a presença de MI na biópsia. Com este critério, espera-se diminuir o viés de inclusão de pacientes com diagnóstico duvidoso e também aumentar a especificidade diagnóstica daqueles estudados. Com esse rigor, foram excluídos 55 (18,75%) pacientes do grupo clínico (Grupo A) e 33 (12,6%) do cirúrgico (Grupo B). Excluíram-se ainda todos os doentes que receberam tratamento do epitélio colunar através de procedimentos endoscópicos (como ablações

e ressecções), além dos pacientes que tiveram perda de seguimento (9,2% no Grupo A e 8,4% no Grupo B) (Figura 1). Esta perda de seguimento está dentro do esperado para casuísticas de longo prazo (menor que 10%), nas quais há dificuldades inerentes às dúvidas dos pacientes quanto ao diagnóstico, à sintomatologia e, principalmente, ao risco de complicações a médio e longo prazo. Somando-se a isso o fato de que o seguimento é realizado através de exames endoscópicos, que são invasivos e trazem algumas incertezas para os doentes, a perda do seguimento aumenta e ocorre em todas as casuísticas ⁽⁸⁴⁾.

Todos os pacientes colocados em nosso seguimento realizaram o exame endoscópico no intervalo máximo de dois anos. Pacientes com diagnóstico de esofagite erosiva eram examinados anualmente para o controle da resolução do quadro inflamatório. Os que evoluíram com displasia, sendo DBG ou DAG, eram controlados de forma individualizada, através de exame endoscópico com biópsia a cada 3 ou 6 meses, nos casos indeterminados para displasia ou de DBG, e, em 3 meses, para DAG. As lesões visíveis eram ressecadas para melhor estudo anatomopatológico. Estas são as recomendações estabelecidas pela maioria dos guias práticos das sociedades internacionais ⁽⁸⁵⁾. O intervalo de dois anos para o seguimento no EB não displásico é um pouco curto quando comparado com a maior parte das recomendações de seguimento atual pelas sociedades internacionais, como bem colocado por Alves JR em revisão sistemática recente ⁽⁸⁶⁾. Porém, durante o protocolo de estudo, foi considerado um período médio com boa aceitação pelos pacientes, no qual o intervalo mais curto do que o normalmente preconizado buscou melhor sensibilizar as evoluções dos epitélios do EB nos doentes sob o tratamento da DRGE.

Após o início do acompanhamento no ambulatório, os pacientes foram submetidos aos exames diagnósticos e, a seguir, foram encaminhados para o grupo de tratamento. Os não operados acabaram compondo o grupo de controle clínico, geralmente com contraindicações para a cirurgia, ou, simplesmente, por recusa ao procedimento após

orientação formal das possíveis vantagens e desvantagens de cada tratamento.

A obesidade foi o principal motivo da contra~~ind~~icação de tratamento cirúrgico. Sabe-se de longa data a enorme relação da obesidade com o refluxo e com o EB ^(13, 87-89), bem como com o risco de progressão do EB para displasia e AEB ⁽¹²⁾. Apesar ~~de os~~ pacientes com obesidade e EB ~~poderem~~ se beneficiar do tratamento cirúrgico, o resultado da fundoplicatura nestes ~~é~~ bem abaixo do esperado, podendo ~~haver~~ uma falha terapêutica precoce duas vezes maior na forma leve e ~~de~~ até 30% em obesos mórbidos. Sendo assim, nos ~~pacientes~~ com obesidade acima de 30 Kg/m², contra~~ind~~icou-se o tratamento cirúrgico por fundoplicatura neste estudo. Os pacientes com IMC acima de 35 Kg/m² foram encaminhados para ~~a~~ cirurgia bariátrica ⁽⁹⁰⁾.

Pacientes com idade acima de 65 anos, exceto em condições especiais, também não foram de modo geral elegíveis para o tratamento cirúrgico, pelas comorbidades e, principalmente, pela expectativa de vida quando se pesam o risco e o benefício do procedimento. Ressalta-se ainda, na literatura, a presença de menor intensidade de sintomas e melhor controle clínico de ~~ssa~~ faixa de população com o uso de IBP ⁽⁹¹⁾.

Apenas as variáveis de idade e obesidade dentro do grupo clínico apresentaram diferença significativa entre os dois grupos comparados no estudo. Este fato acabou gerando a necessidade de um estudo através de regressão logística para avaliar se nenhum desses fatores poderia interferir nos desfechos analisados quando ~~compararam~~-se os dois grupos de estudo. Os outros motivos de exclusão do grupo cirúrgico serão discutidos a seguir.

A dismotilidade esofágica é bastante comum no EB, podendo chegar a cerca de 30,3%. Comparado com a DRGE sem EB, a dismotilidade pode ser significativamente maior ⁽⁹²⁾. São extremamente comuns pacientes com distúrbios, como atividade motora ineficaz, espasmo difuso do esôfago e distúrbios com hipercontratilidade. Em série recente de nosso Serviço, Falcão e colaboradores demonstraram que o tratamento cirúrgico através da

funduplicatura, além de melhorar de forma significativa a pressão de repouso do EIE, pode normalizar ou melhorar a força motora do corpo esofágico ⁽⁹³⁾, assim como já descrito por outros autores ⁽⁹⁴⁾. Neste estudo, apenas pacientes com dismotilidade severa do esôfago, como aperistalse ou hipoco[n]tratilidade severa, foram excluídos do grupo cirúrgico, sendo no total apenas 17 pacientes, que corresponderam a 8,3 % do grupo clínico.

Existem indícios de que o tratamento cirúrgico do refluxo pode ser relacionado com a regressão da displasia em pacientes com EB curto ou mesmo longo, sendo, nesses estudos, fator univariável, às vezes, para a regressão das displasias ou mesmo da MI ^(95, 96). Apesar dessas evidências, nos pacientes com EB que chegaram ao ambulatório com displasia, o tratamento cirúrgico do refluxo não foi indicado até ser descartada a presença de displasia ou adenocarcinoma. Nestas situações, o tratamento medicamentoso foi intensificado até que as alterações displásicas fossem afastadas, após dois exames endoscópicos negativos. Esses pacientes eram encaminhados para a funduplicatura. Naqueles com persistência de displasia de alto grau ou confirmação de adenocarcinoma, o tratamento endoscópico com ressecção por mucosectomia ou ressecção submucosa foi realizado. Nos casos em que a ressecção endoscópica demonstrou comprometimento da submucosa ou das margens de ressecção pelo adenocarcinoma, os pacientes eram encaminhados para a esofagectomia. Atualmente, iniciou-se no Serviço a técnica endoscópica de ablação por radiofrequência, mas essa técnica não será objeto deste estudo.

Outros pacientes alegaram bom controle clínico e preferiram o tratamento clínico. Estes corresponderam a 25,2% do grupo clínico.

Considerando-se os bons resultados obtidos no Serviço e a pessoal com a funduplicatura de Nissen para pacientes com doença de refluxo ⁽⁹⁷⁾, assim como para o tratamento do EB ^(93, 98), todos os demais pacientes foram indicados para o procedimento. Vale ressaltar os dados de literatura mostrando a efetividade da funduplicatura no EB, principalmente nos refratários ao tratamento clínico ⁽⁹⁹⁾, com resultados de significativa melhora

tanto de escalas de sintomas como de controle do refluxo ácido e não ácido, fatores reconhecidos de agressão para o EB.

Spechler e colaboradores demonstraram, em estudo prospectivo randomizado com mais de 10 anos de seguimento, qualidade de vida significativamente melhor nos operados com fundoplicatura de Nissen do que nos mantidos com tratamento clínico. A incidência do adenocarcinoma no EB também foi menor nos operados ⁽¹⁰⁰⁾. Fernández e colaboradores, comparando 128 pacientes com EB (75 com tratamento clínico e 53 submetidos à fundoplicatura), encontraram, através de medida de pHmetria prolongada, falha terapêutica em 40% dos pacientes tratados clinicamente e em 3% dos pacientes com fundoplicatura, com significativa maior incidência de esofagite e estenose nos primeiros e maior regressão do epitélio no segundo grupo ⁽⁷³⁾. Neste estudo, pode-se verificar, na Tabela 5, o melhor controle dos sintomas nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico em relação ao clínico, respectivamente 83,3% contra 71,6% ($p=0,011$), além de menor utilização de medicação, 7,9% contra 47,2% ($p<0,001$), mesmo no seguimento médio acima de 106 meses e mediana acima de 80 meses para os dois grupos. Não se verificou diferença significativa na presença de esofagite erosiva entre os grupos, 16,7% no grupo com fundoplicatura contra 18% no grupo com tratamento clínico, possivelmente pelo ajuste de dose de IBP, que era aumentada se os pacientes mantivessem sintomas ou esofagite erosiva.

Há cerca de 10% de falha terapêutica, apresentada por O'Riordan e colaboradores, com seguimento a longo prazo após fundoplicatura ⁽¹⁰¹⁾. Assim como nesta série foi considerada como falha terapêutica a recorrência dos sintomas com positividade da pHmetria, o aparecimento de esofagite ou mesmo a progressão do epitélio colunar em termos de extensão, progressão para displasia ou adenocarcinoma. Outros grupos consideram falha terapêutica a alteração da pHmetria prolongada, mesmo na ausência de sintomas ou sinais de esofagite no exame endoscópico, explicando, muitas vezes, resultados piores do tratamento cirúrgico, como 21% de insucesso do grupo de Hofstetter e colaboradores ⁽¹⁰²⁾. Em geral, a falha do controle

cirúrgico, baseando-se em sintomas, varia de 8% a 21% nas principais casuísticas e entre 16% e 1% em positividade de refluxo ácido nos estudos que realizaram a pHmetria como parâmetro ⁽¹⁰¹⁾. Devemos ainda colocar a experiência das publicações de Csendes e colaboradores, na qual a funduplicatura apresentou recorrência de sintomas em torno de 66% dos pacientes com falha no controle da pHmetria, em também 60% dos examinados ⁽¹⁰³⁾. O mesmo grupo sugere aos pacientes com EB longo ou que já tiveram alguma displasia tratamento cirúrgico mais invasivo, como a gastrectomia com derivação duodenal em Y de Roux, para controlar adequadamente o refluxo ⁽¹⁰⁴⁾. Parâmetros diferentes para consideração do insucesso terapêutico também dificultam a comparação do resultado cirúrgico entre as diversas casuísticas.

O controle do refluxo ácido, e mesmo não ácido, exerce um papel importante no tratamento e na evolução do epitélio do EB. Os estudos demonstrando superioridade do tratamento cirúrgico nesse controle não aparecem apenas pela contenção do refluxo não ácido, mas, sim, através da dificuldade de controle a longo prazo com a utilização do IBP mesmo do refluxo ácido. Baldaque-Silva, em 2017, mostrou, através de estudos com pHmetria seriada, que apenas metade dos pacientes com EB controla o refluxo ácido com a dose usual de 40 mg de Omeprazol; um quarto dos pacientes ainda não controla mesmo com 80 mg por dia; e, mesmo com 120 mg, alguns pacientes ainda apresentam refratariedade ⁽¹⁰⁵⁾. Há ainda dificuldade de adesão à terapêutica de longo prazo por motivos de medo da medicação, dificuldades sociais para adquirir o medicamento e até mesmo falta de sintomas que necessitem ser controlados com medicação. Estes fatores, por diversas vezes, trouxeram aos pacientes do estudo dificuldade para manter o tratamento clínico.

Pode-se observar em nosso Serviço um melhor controle da agressão do epitélio com o tratamento cirúrgico do EB. Após realizar o pareamento dos grupos pelo PSM, para diminuir o viés de entrada nos grupos pelos critérios clínicos, observando a Tabela 4, houve diferença significativa na regressão da MI entre os pacientes que tiveram o tratamento cirúrgico frente

ao clínico (41% contra 22%), além de uma regressão significativa na extensão do EB, que, antes do tratamento, não apresentava diferença importante entre os grupos clínico e cirúrgico (3,4±3,5 cm contra 3,3±2,6 cm para 3,9±3,7 cm contra 2,3±2,8 cm respectivamente).

Analisando a distribuição entre EB curto e longo, não houve diferença significativa (36,% de EB em cada grupo), mostrando uma boa paridade entre os grupos. Para analisarmos o resultado do tratamento sobre o EB, em relação à extensão do epitélio curto e longo, utilizou-se o *Propensity Score Match* (PSM) para parear os pacientes de ambos os grupos. Nesta análise, o grupo cirúrgico também se manteve significativamente melhor que o clínico em diversos critérios analisados: maior regressão do epitélio (45% x 24,2%) e menor progressão (12,8% x 40,5%), mesmo com maior ausência de EB após o tratamento (22,8% x 9,5%). Encontramos também um efeito relativo ao tratamento significativamente melhor no grupo operado quando comparado ao grupo de tratamento clínico, utilizando-se a análise de variância.

Alguns estudos foram realizados para avaliar a evolução do epitélio do EB sob tratamento a longo prazo, com resultados semelhantes. Oelschlager e colaboradores notaram em seu estudo regressão do epitélio em 22% dos pacientes submetidos ao tratamento com funduplicatura com apenas 7% de progressão ⁽¹⁰⁶⁾. Ainda, Parrilla e colaboradores, em um estudo único prospectivo e randomizado comparando o tratamento clínico com o cirúrgico, com seguimento médio de 6-7 anos, encontraram uma progressão do EB em pacientes com tratamento clínico em torno de 20%, enquanto os pacientes operados apresentaram progressão em torno de 6% quando o refluxo não estava bem controlado, e 2% naqueles com bom controle cirúrgico ⁽¹⁰⁷⁾.

Outra dúvida que se mantém acesa na literatura é referente ao possível fator de proteção da funduplicatura para evitar a progressão para o AEB e a displasia em geral. Após estudos antigos de caso-controle ou séries de casos mostrando uma possível proteção da funduplicatura contra a

progressão do EB para o adenocarcinoma ⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾, Chang e colaboradores, em 2007, foram os primeiros autores, em revisão sistemática, a encontrar uma maior taxa de progressão para o adenocarcinoma nos pacientes mantidos em tratamento clínico em relação ao tratamento cirúrgico tanto em estudos randomizados **s como** em séries de casos ⁽⁹⁶⁾. Em nova revisão sistemática e meta-análise realizada em 2016, a taxa de incidência de adenocarcinoma teve uma tendência a ser menor no grupo cirúrgico, porém os autores chamam a atenção para o fato de uma grande parte dos pacientes operados não **manter** a funduplicatura eficiente ⁽¹¹¹⁾. Kauttu e colaboradores, estudando o assunto em 2011, verificaram que a maior parte do AEB em casos operados **ocorreu** nos primeiros 5 a 7 anos, **provavelmente**, em lesões que já estavam presentes antes do tratamento cirúrgico, ou em pacientes com falha cirúrgica após 10 anos de funduplicatura ⁽¹¹²⁾. Já Csendes e colaboradores avaliaram que a recorrência do refluxo com a funduplicatura pode ser fator importante de risco para o desenvolvimento do adenocarcinoma, **preconizando**, nestes casos, a gastrectomia em Y de Roux no intuito de evitar a progressão para o adenocarcinoma ⁽¹¹³⁾.

No presente estudo, o grupo clínico também apresentou uma diferença significativa na evolução para displasia, em geral com adenocarcinoma, **e**, ainda mais significativa, quando considerou-se associadamente o adenocarcinoma e a displasia de alto grau. Após regressão logística, pareando os pacientes pela extensão do EB entre os grupos **e** mantendo a idade e **a** obesidade como variáveis de controle, os pacientes do grupo clínico tiveram quase o dobro (OR=1,94) de chance de desenvolver adenocarcinoma ou qualquer tipo de displasia. Ao se **avaliar** apenas o adenocarcinoma junto com a DAG, essa diferença aumentou para quase quatro vezes mais chance **de** os pacientes do braço clínico terem mais chance de desenvolver desfecho tão desfavorável (OR=**3,83**). Em recente meta-análise e revisão sistemática, Wilson e colaboradores ⁽¹¹⁴⁾ também observaram, com um seguimento médio de 1,5 até 7 anos, a superioridade da funduplicatura quando comparada com o tratamento

clínico. A fundoplicatura causou 4,38 vezes maior regressão da MI ou da DBG e ainda um efeito de proteção com quase um terço de chance de progressão para DAG ou adenocarcinoma quando comparada com o tratamento clínico. Assim como em nosso estudo, a fundoplicatura foi melhor que o tratamento clínico para evitar progressão e causar regressão do epitélio sobre o EB.

O presente estudo corrobora de forma contundente a nossa impressão clínica de diversos anos de seguimento e tratamento dos pacientes com EB. Quando comparados com outros estudos, se sobressai o seguimento a longo prazo, na maioria dos casos, superior aos estudos analisados, inclusive nas revisões sistemáticas e nas meta-análises. Trata-se de Serviço único, com os mesmos médicos assistentes, protocolo institucional e casuística robusta nos dois grupos do estudo.

O cuidado estatístico através da análise dos diversos dados também foi ponto de suma importância neste estudo. A utilização do PSM em duas análises diferentes mostra o cuidado em tentar minimizar o efeito negativo do viés de entrada dos pacientes nos diferentes grupos. A análise dos resultados frente ao pareamento com o EB curto e longo também é um ponto forte, analisando de forma específica um tema ainda duvidoso na literatura, que é o resultado do tratamento cirúrgico no EB longo.

Por outro lado, há algumas limitações. O viés de entrada nos grupos, como mencionado anteriormente, não permite analisar o efeito de tratamentos anteriormente realizados. A seleção de pacientes de forma não randomizada levou a uma diferença entre os grupos que pode ser confrontada com alguns fatores de risco para a pior evolução no braço clínico, como idade, obesidade e dismotilidade. Apesar dessa limitação, houve um esforço na metodologia para tentar parear os grupos de forma mais comparável.

Outra limitação deste estudo foi a não realização de pHmetria prolongada nos dois grupos estudados. Atualmente, pode-se realizar essa monitorização através da medida do pH do esôfago por métodos sem uso de

cateter, ou ainda através da impedanciopHmetria, a fim de avaliar a ocorrência de refluxo ácido e não ácido, tão importante para a fisiopatologia do EB. Vale ressaltar que a impedanciopHmetria pode perder muito a sensibilidade nos pacientes com EB, pela sua baixa impedância basal com a lesão do epitélio. Esses exames não foram realizados neste estudo por motivos de disponibilidade, mas podem trazer uma análise mais objetiva em estudos futuros.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

O tratamento cirúrgico do refluxo gastroesofágico em pacientes com EB é superior ao tratamento clínico do refluxo, permitindo:

- melhor controle de sintomas;
- menor necessidade de utilização de medicação para o refluxo;
- maior controle do epitélio colunar;
- maior regressão do epitélio colunar e da MI.

Por consequência, determina maior proteção para evitar a progressão do EB para adenocarcinoma ou displasias, independentemente da extensão do epitélio colunar antes do tratamento.

7 ANEXOS

Anexo A – Descrição da técnica de realização dos exames endoscópicos realizados

Endoscopia: Os exames endoscópicos foram realizados no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HCFMUSP.

Antes do procedimento de endoscopia, todos os pacientes receberam solução composta por água e simeticona para ajudar a limpar o muco da superfície do esôfago. Essa solução foi adicionada para a lavagem do excesso de secreção aderida à mucosa do esôfago durante o exame endoscópico. Os pacientes foram sedados de acordo com a rotina do Serviço de Endoscopia do HC-FMUSP, incluindo fentanil, midazolam e propofol e anestesia tópica da orofaringe com lidocaína spray.

As endoscopias foram realizadas com o endoscópio modelo GIF-H180 (Olympus Co. – Miami, USA) com o emprego inicialmente de luz branca, avaliando-se a presença e o tamanho da hérnia de hiato, o comprimento do segmento de Barrett segundo a Classificação de Praga e outras anormalidades, como definido pela classificação macroscópica da neoplasia precoce do trato digestivo. Posteriormente, foi ativado o NBI, e toda a mucosa foi reavaliada para a detecção de anormalidades macroscopicamente visíveis.

Após avaliação, foram realizadas biópsias, no passado, direcionadas pelo aspecto apenas macroscópico e para a confirmação diagnóstica, e, desde 2016, de acordo com o sistema de Seattle, com pinça tipo fórceps, a cada 2 cm nos quatro quadrantes da área de epitelização colunar e em lesões detectadas macroscopicamente e por NBI. As biópsias foram imediatamente colocadas em solução tamponada de formalina a 10%, processadas e coradas usando métodos-padrão e, subsequentemente, avaliadas por patologista do HC-FMUSP. Os resultados histológicos foram classificados em: ausência de epitelização colunar, epitelização colunar com ou sem metaplasia intestinal, displasia de baixo grau (DBG), displasia de alto grau (DAG) e adenocarcinoma.

Anexo B – Breve descrição da tática cirúrgica realizada nos pacientes submetidos à funduplicatura

Os pacientes considerados para o tratamento cirúrgico do refluxo foram submetidos à hiatoplastia com funduplicatura de Nissen, conforme descrição.

1. Paciente submetido à anestesia geral e posicionado em decúbito dorsal horizontal com as pernas abertas apoiadas em perneiras, conforme a Imagem 1;
2. Realizada passagem de 1 trocarer de 11 mm 5 cm acima de cicatriz umbilical, 1 de 11 mm em hipocôndrio esquerdo e mais 3 de 5 mm, sendo um em hipocôndrio direito, epigastro e hipocôndrio esquerdo, como demonstrado na Imagem 2;
3. Liberação do fundo gástrico com ligadura de quantos vasos breves forem necessários para obter o fundo gástrico solto para realizar a funduplicatura adequada;
4. Redução de conteúdo herniário, caso haja. Abertura de membrana frenoesofágica e dissecação de pilares diafragmáticos seguida de isolamento do esôfago com preservação dos nervos vagos anterior e posterior. Liberação de esôfago do mediastino inferior até se conseguir pelo menos 3 cm de esôfago abdominal;
5. Hiatoplastia com fio de algodão 2-0, pontos em X separados posterior e, eventualmente, anteriormente, sem emprego de prótese, calibrado com sonda de fouchet nº 32;
6. Calibragem de esôfago com sonda de fouchet e funduplicatura a Nissen com fio de algodão 2-0 para sua fixação, mantendo uma válvula em média de 4 cm a 5 cm.



Imagem 1 - Posicionamento do paciente

Imagem 2 – Posicionamento dos portais

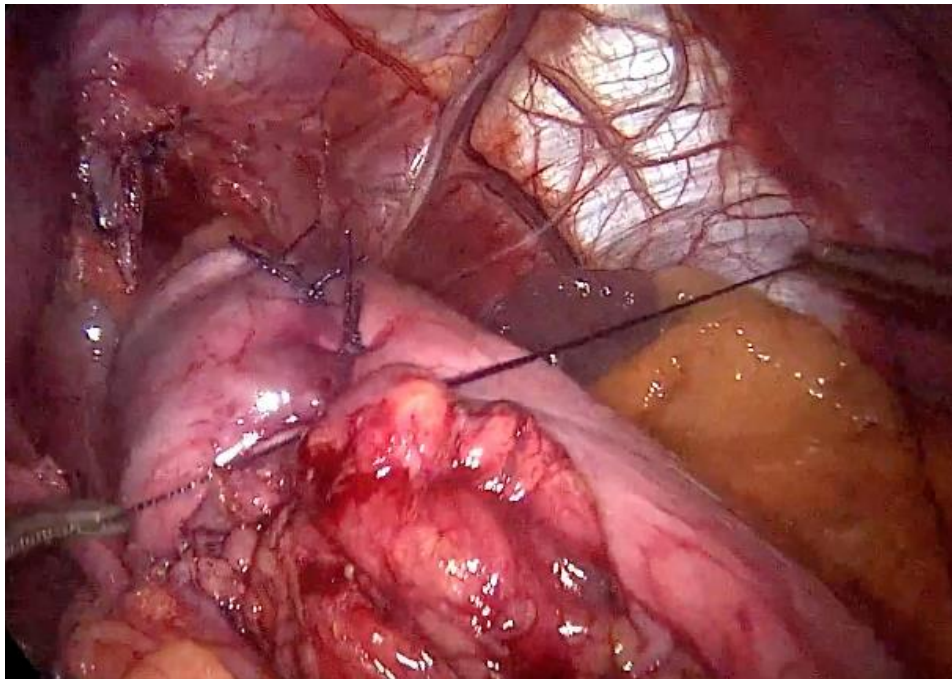
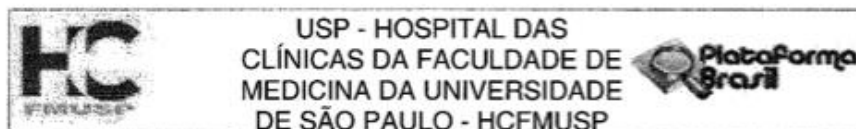


Imagem 3 - Aspecto final da fundoplicatura a Nissen

ANEXO C – Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COMPARAÇÃO ENTRE O TRATAMENTO CLÍNICO E CIRÚRGICO DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO NOS PACIENTES COM ESÔFAGO DE BARRETT. COMO O EPITÉLIO COLUNAR EVOLUI A LONGO PRAZO?

Pesquisador: Ivan Cecconello

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 23970919.7.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.687.204

Apresentação do Projeto:

Este é um protocolo voltado para o refluxo gastroesofágico associado ao esôfago de Barrett

Objetivo da Pesquisa:

Visa comparar a evolução do epitélio colunar mediante tratamento clínico versus cirúrgico

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos- estudo retrospectivo

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto encontra-se corretamente elaborado e referenciado, e poderá trazer contribuições importantes para o tratamento

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE pode ser dispensado - estudo retrospectivo

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO D - Imagens de exames endoscópicos e histopatológicos de pacientes acompanhados durante o estudo



Imagem 1 - Sequência de mucosectomia em EB C1M2 com displasia de baixo grau

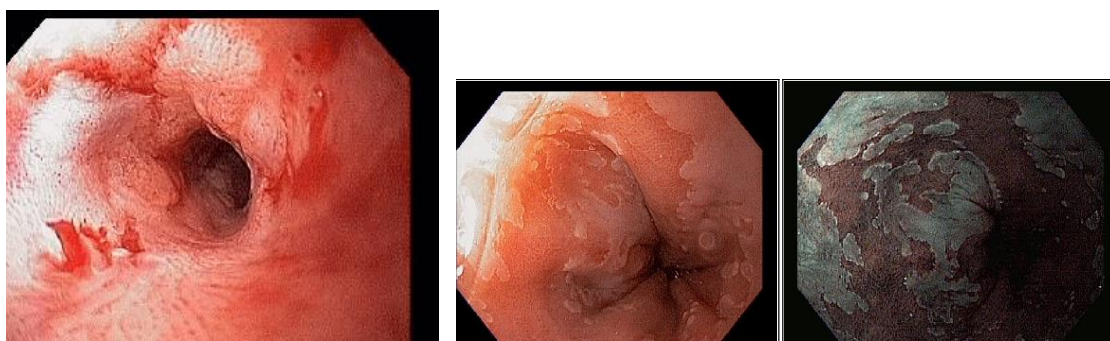


Imagem 2 - EB C4M4 com estenose péptica e esofagite erosiva

Imagem 3 - EB C0M3 com reepitelização escamosa após tratamento. a- luz branca; b- cromoscopia com NBI



Imagem 4 - Lesão irregular em EB C6M8. a- Luz branca; b- cromoscopia azul de metileno c- He mostrando adenocarcinoma tubular bem diferenciado intramucoso

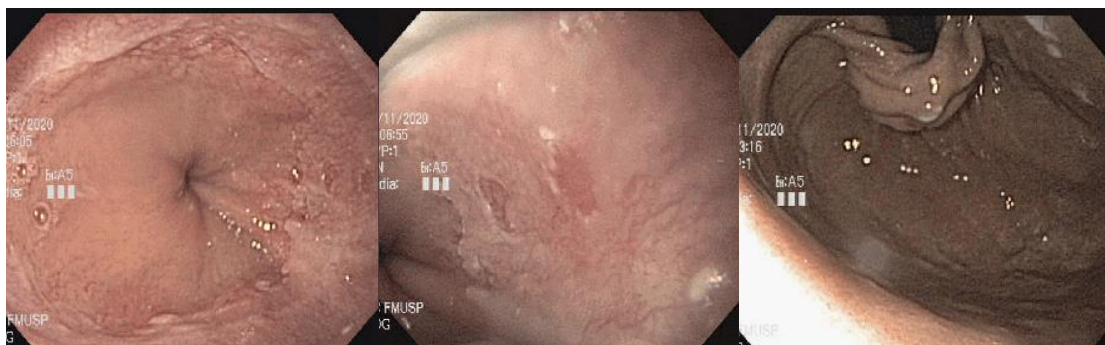


Imagem 5 - Regressão importante de EB C2M2 após funduplicatura

Imagem 6a



Imagem 6b

- b1** - cromoscopia com LCI
- b2** - LCI com ácido acético
- b3** - cromoscopia com BLI
- b4** - BLI com manificação

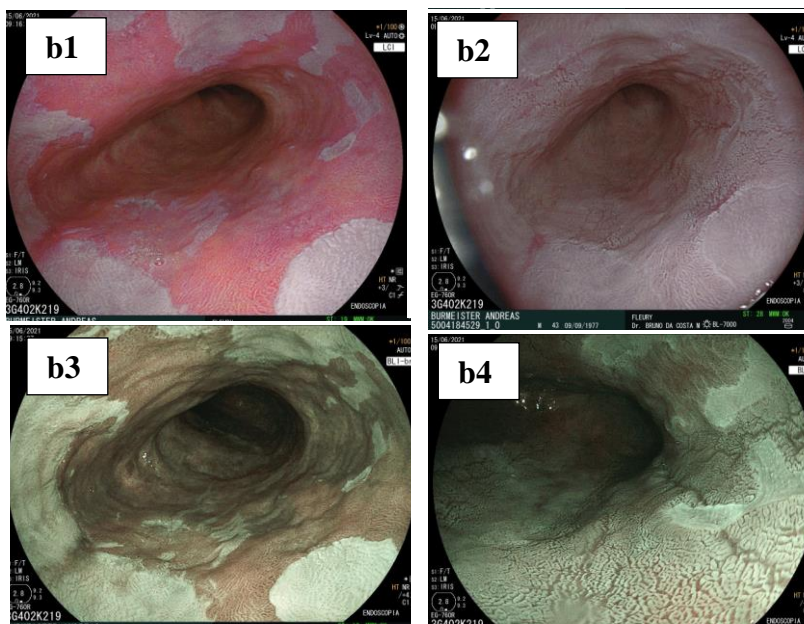


Imagem 6 - Regressão de EB após funduplicatura, com áreas de reepitelização.
 a. EB C5M6 pré-operatório
 b. EB C4M5 pós operatório

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. *Br J Surg*. 1950 Oct;38(150):175-82.
2. Irani S, Parkman HP, Thomas R, Krevsky B, Fisher RS, Axelrod P. Increased Barrett's esophagus for the decade between 1991 and 2000 at a single university medical center. *Dig Dis Sci*. 2005 Nov;50(11):2141-6.
3. Niemcryk SJ, Joshua-Gotlib S, Levine DS. Outpatient experience of patients with GERD in the United States: analysis of the 1998-2001 National Ambulatory Medical Care Survey. *Dig Dis Sci*. 2005 Oct;50(10):1904-8.
4. Sampliner R. A population prevalence of Barrett's esophagus – Finally. *Gastroenterology*. 2005;129(6):2101-3.
5. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney JA. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology*. 1990 Oct;99(4):918-22.
6. Szachnowicz S, Cecconello I, Iriya K, Marson AG, Takeda FR, Gama-Rodrigues JJ. Origin of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: p53 and Ki67 expression and histopathologic background. *Clinics (Sao Paulo)*. 2005 Apr;60(2):103-12.
7. Sharma P. Barrett's esophagus: from process to outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2001 Mar;96(3):624-6.

8. Lieberman DA, Oehlke M, Helfand M. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. GORGE consortium. Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy. *Am J Gastroenterol.* 1997 Aug;92(8):1293-7.
9. Cameron AJ. Barrett's esophagus: Prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(8):2054-9.
10. DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy. *Ann Surg.* 2000;231(3):303-21.
11. Cameron AJ, Lomboy CT. Barrett's esophagus: age, prevalence, and extent of columnar epithelium. *Gastroenterology.* 1992 Oct;103(4):1241-5.
12. Incarbone R, Bonavina L, Szachnowicz S, Saino G, Peracchia A. Rising incidence of esophageal adenocarcinoma in Western countries: is it possible to identify a population at risk? *Dis Esophagus.* 2000;13(4):275-8.
13. Hampel H, Abraham N, El-Serag H. Meta-analysis: Obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2005;143(3):199-211.
14. Buskens CJ, Van Rees BP, Sivula A, Reitsma JB, Haglund C, Bosma PJ, Offerhaus GJ, Van Lanschot JJ, Ristimäki A. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase 2 expression in patients with adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology.* 2002 Jun;122(7):1800-7.
15. O'Rorke MA, Cantwell MM, Abnet CC, Brockman AJD, Murray LJ; FINBAR Study Group. Toenail trace element status and risk of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: Results from the FINBAR study. *Int J Cancer.* 2012;131(8):1882-91.

16. Langer R, Feith M, Siewert JR, Wester HJ, Hoesler H. Expression and clinical significance of glucose regulated proteins GRP78 (BiP) and GRP94 (GP96) in human adenocarcinomas of the esophagus. *BMC Cancer*. 2008 Mar 10;8:70.
17. Dong J, Maj C, Tsavachidis S, Ostrom QT, Gharakhani P, Anderson LA, Wu AH, Ye W, Bernstein L, Borisov O, Schröder J, Chow WH, Gammon MD, Liu G, Caldas C, Pharoah PD, Risch HA, May A, Gerges C, Anders M, Venerito M, Schmidt T, Izbicki JR, Hölscher AH, Schumacher B, Vashist Y, Neuhaus H, Rösch T, Knapp M, Krawitz P, Böhmer A, Iyer PG, Reid BJ, Lagergren J, Shaheen NJ, Corley DA, Gockel I, Fitzgerald RC; Stomach and Oesophageal Cancer Study (SOCS) consortium, Cook MB, Whiteman DC, Vaughan TL, Schumacher J, Thrift AP. Sex-specific genetic associations for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2020 Dec;159(6):2065-2076.e1.
18. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2011 Oct 13;365(15):1375-83.
19. Tileston W. Peptic ulcer of the esophagus. *Am J Med Sci*. 1906;132:240-65.
20. Bosher LH, Taylor FH. Heterotopic gastric mucosa in the esophagus with ulceration and stricture formation. *J Thorac Surg*. 1951 Mar;21(3):306-12.
21. Morson BC, Belcher JR. Adenocarcinoma of the oesophagus and ectopic gastric mucosa. *Br J Cancer*. 1952 Jun;6(2):127-30.
22. Allison PR, Johnstone AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax*. 1953 Jun;8(2):87-101.

23. Barrett N. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery*. 1957;41(6):881-94.
24. Moersch RN, Ellis FH Jr, McDonald JR. Pathologic changes occurring in severe reflux esophagitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1959 Apr;108(4):476-84..
25. Borrie J, Goldwater L. Columnar cell-lined esophagus: assessment of etiology and treatment. A 22 year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976 Jun;71(6):825-34
26. Naef AP, Savary M, Ozzello L. Columnar-lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition. Report on 140 cases of Barrett's esophagus with 12 adenocarcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975 Nov;70(5):826-35.
27. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 1976 Aug 26;295(9):476-80.
28. Szachnowicz S. Adenocarcinoma no esôfago Barrett: aspectos clínicos e histopatológicos. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2003.
29. McClave SA, Boyce HW Jr, Gottfried MR. Early diagnosis of columnar-lined esophagus: a new endoscopic diagnostic criterion. *Gastrointest Endosc*. 1987 Dec;33(6):413-6.
30. Skinner DB, Walther BC, Riddell RH, Schmidt H, Iacone C, DeMeester TR. Barrett's esophagus. Comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg*. 1983 Oct;198(4):554-65.
31. Reid BJ. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am*. 1991 Dec;20(4):817-34.

32. Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, Wang HH, Goyal RK. Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Lancet*. 1994 Dec 3;344(8936):1533-6.
33. Badreddine RJ, Wang KK. Barrett esophagus: an update. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jul;7(7):369-78.
34. Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2006;55(4):442-3.
35. Kelty CJ, Gough MD, Van Wyk Q, Stephenson TJ, Ackroyd R. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Nov;42(11):1271-4.
36. Szachnowicz S, Cecconello I, Ribeiro U, Iriya K, El Ibrahim R, Takeda FR, Corbett CE, Vaz Safatle-Ribeiro A. Mucin pattern reflects the origin of the adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a retrospective clinical and laboratorial study. *World J Surg Oncol*. 2009 Mar 9;7:27.
37. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, Murray LJ. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jul 6;103(13):1049-57.
38. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016 Jan;111(1):30-50;
39. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyratzopoulos G, de Caestecker J; British Society of

Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014 Jan;63(1):7-42.

40. ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Early DS, Fukami N, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Hwang JH, Jain R, Jue TL, Khan KM, Lightdale J, Malpas PM, Maple JT, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf RN, Shergill A, Dominitz JA, Cash BD; Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2012 Dec;76(6):1087-94.

41. American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011 Mar;140(3):1084-91.

42. Spechler SJ. Barrett's esophagus. *Gastroenterologist*. 1994 Dec;2(4):273-84.

43. Miholic J, Hafez J, Lenglinger J, Wrba F, Wischin C, Schütz K, Hudec M. Hiatal hernia, Barrett's esophagus, and long-term symptom control after laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux. *Surg Endosc*. 2012 Nov;26(11):3225-31.

44. Demeester SR, Peters JH, Demeester TR. Barrett's esophagus. *Curr Probl Surg*. 2001 Aug;38(8):558-640.

45. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1994 Sep;107(3):747-54.

46. Campos GM, DeMeester SR, Peters JH, Oberg S, Crookes PF, Hagen JA, Bremner CG, Sillin LF 3rd, Mason RJ, DeMeester TR. Predictive factors of Barrett esophagus: multivariate analysis of 502 patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg*. 2001 Nov;136(11):1267-73.
47. Oberg S, Peters JH, DeMeester TR, Lord RV, Johansson J, DeMeester SR, Hagen JA. Determinants of intestinal metaplasia within the columnar-lined esophagus. *Arch Surg*. 2000 Jun;135(6):651-5; discussion 655-6.
48. Lord RV, Brabender J, Wickramasinghe K, DeMeester SR, Holscher A, Schneider PM, Danenberg PV, DeMeester TR. Increased CDX2 and decreased PITX1 homeobox gene expression in Barrett's esophagus and Barrett's-associated adenocarcinoma. *Surgery*. 2005 Nov;138(5):924-31.
49. Gharahkhani P, Fitzgerald RC, Vaughan TL, Palles C, Gockel I, Tomlinson I, Buas MF, May A, Gerges C, Anders M, Becker J, Kreuser N, Noder T, Venerito M, Veits L, Schmidt T, Manner H, Schmidt C, Hess T, Böhmer AC, Izbicki JR, Holscher AH, Lang H, Lorenz D, Schumacher B, Hackelsberger A, Mayershofer R, Pech O, Vashist Y, Ott K, Vieth M, Weismüller J, Nöthen MM; Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON); Esophageal Adenocarcinoma GenEtics Consortium (EAGLE); Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Attwood S, Barr H, Chegwidden L, de Caestecker J, Harrison R, Love SB, MacDonald D, Moayyedi P, Prenen H, Watson RGP, Iyer PG, Anderson LA, Bernstein L, Chow WH, Hardie LJ, Lagergren J, Liu G, Risch HA, Wu AH, Ye W, Bird NC, Shaheen NJ, Gammon MD, Corley DA, Caldas C, Moebus S, Knapp M, Peters WHM, Neuhaus H, Rösch T, Eil C, MacGregor S, Pharoah P, Whiteman DC, Jankowski J, Schumacher J. Genome-wide association studies in oesophageal adenocarcinoma and Barrett's oesophagus: a large-scale meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2016 Oct;17(10):1363-1373.

50. Iftikhar SY, Steele RJ, Watson S, James PD, Dilks K, Hardcastle JD. Assessment of proliferation of squamous, Barrett's and gastric mucosa in patients with columnar lined Barrett's oesophagus. *Gut*. 1992;33(6):733-7.
51. Wilson K, Fu S, Ramanujam K, Meltzer S. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Res*. 1998;58(14):2929-34.
52. Shirvani V, Ouatu-Lascar R, Kaur B, Omary M, Triadafilopoulos G. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Ex vivo induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology*. 2000;118(3):487-96.
53. Kauer WK, Ireland AP, Burdiles P, Clark GWB, Peters JH, Demeester TR. The correlation between bile and acid reflux in Barretts esophagus. *Gastroenterology*. 1994;106(4):A104-A.
54. Takubo K, Vieth M, Aida J, Matsutani T, Hagiwara N, Iwakiri K, Kumagai Y, Hongo M, Hoshihara Y, Arai T. Histopathological diagnosis of adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Dig Endosc*. 2014 May;26(3):322-30.
55. O'Byrne LM, Witherspoon J, Verhage RJJ, O'Brien M, Muldoon C, Ryan C, Buckley M, Murphy T, Reynolds R, Patchett S, Kay E, Azam H, Robb W, Arumugasamy M, Mathuna PM, Leyden J, Gargan S, Doherty G, Sheahan K, Collins C, Nath A, O'Sullivan J, Donohoe CL, Ravi N, O'Toole D, Reynolds JV. Barrett's Registry Collaboration of academic centers in Ireland reveals high progression rate of low-grade dysplasia and low risk from nondysplastic Barrett's esophagus: report of the RIBBON network. *Dis Esophagus*. 2020 Oct 12;33(10):doaa009.

56. Iftikhar SY, James PD, Steele RJ, Hardcastle JD, Atkinson M. Length of Barrett's oesophagus: an important factor in the development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gut*. 1992 Sep;33(9):1155-8.
57. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(11):825-31.
58. Nwachokor J, Tawfik O, Danley M, Mathur S, House J, Sharma P, Christenson LK, Bansal A. Quantitation of spatial and temporal variability of biomarkers for Barrett's Esophagus. *Dis Esophagus*. 2017 Sep 1;30(9):1-8.
59. Frei NF, Konté K, Duits LC, Klaver E, Ten Kate FJ, Offerhaus GJ, Meijer SL, Visser M, Seldenrijk CA, Schoon EJ, Weusten BLAM, Schenk BE, Mallant-Hent RC, Bergman JJ, Pouw RE. The SpaTemp cohort: 168 nondysplastic Barrett's esophagus surveillance patients with and without progression to early neoplasia to evaluate the distribution of biomarkers over space and time. *Dis Esophagus*. 2021 Mar 8;34(3):doaa095.
60. Reynolds JC, Rahimi P, Hirschl D. Barrett's esophagus: clinical characteristics. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002 Jun;31(2):441-60.
61. Szachnowicz S, Cecconello I. Diagnóstico e tratamento do Esôfago de Barrett. In: Manso JEF, Silva FCDS, editors. *PROACI - Programa de Atualização em Cirurgia: Ciclo 10*. 10. Porto Alegre: Artmed / Panamericana, 2013. p. 59-98.
62. Moraes-Filho J, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro L, Henry MA, Meneghelli UG, Quigley E; Brazilian Consensus Group. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol*. 2002 Feb;97(2):241-8.

63. Ceconello I, Szachnowicz S. [Barrett's esophagus: new diagnostic tools]. *Arq Gastroenterol*. 2003 Jul-Sep;40(3):137-8.
64. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, Jankowski JA, Junghard O, Lundell L, Tytgat GN, Vieth M. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*. 2006 Nov;131(5):1392-9.
65. Januszewicz W, Fitzgerald RC. Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Medicine (Abingdon)*. 2019 May 1;47(5):275-285.
66. Weinstein WM, Ippoliti AF. The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets. *Gastrointest Endosc*. 1996;44(1):91-5.
67. Bennett C, Moayyedi P, Corley DA, DeCaestecker J, Falck-Ytter Y, Falk G, Vakil N, Sanders S, Vieth M, Inadomi J, Aldulaimi D, Ho KY, Odze R, Meltzer SJ, Quigley E, Gittens S, Watson P, Zaninotto G, Iyer PG, Alexandre L, Ang Y, Callaghan J, Harrison R, Singh R, Bhandari P, Bisschops R, Geramizadeh B, Kaye P, Krishnadath S, Fennerty MB, Manner H, Nason KS, Pech O, Konda V, Rangunath K, Rahman I, Romero Y, Sampliner R, Siersema PD, Tack J, Tham TC, Trudgill N, Weinberg DS, Wang J, Wang K, Wong JY, Attwood S, Malfertheiner P, MacDonald D, Barr H, Ferguson MK, Jankowski J; BOB CAT Consortium. BOB CAT: A Large-Scale Review and Delphi Consensus for Management of Barrett's esophagus with no dysplasia, indefinite for, or low-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol*. 2015 May;110(5):662-82.
68. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement

of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology*. 2001;120(7):1599-606.

69. Hillman LC, Chiragakis L, Shadbolt B, Kaye GL, Clarke AC. Effect of proton pump inhibitors on markers of risk for high-grade dysplasia and oesophageal cancer in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;27(4):321-6.

70. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, Reilly G, Watson P, Sanders S, Ang Y, Morris D, Bhandari P, Brooks C, Attwood S, Harrison R, Barr H, Moayyedi P; AspECT Trial Team. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018 Aug 4;392(10145):400-408..

71. Burdiles P, Clark GWB, Hoefl SF, Dreuw B, Demeester TR, Peters JH. Progression of mucosal injury to Barretts-esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease despite good symptomatic response to omeprazole. *Gastroenterology*. 1993;104(4):A48-A.

72. Fass R. Distinct phenotypic presentations of gastroesophageal reflux disease: a new view of the natural history. *Dig Dis*. 2004;22(2):100-7.

73. Fernández Fernández N, Domínguez Carbajo AB, João Matias D, Rodríguez-Martín L, Aparicio Cabezudo M, Monteserín Ron L, Jiménez Palacios M, Vivas S. Estudio comparativo del tratamiento médico frente al quirúrgico en el control ácido del esófago de Barrett. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;39(5):311-7.

74. DeMeester TR, Attwood SE, Smyrk TC, Therkildsen DH, Hinder RA. Surgical therapy in Barrett's esophagus. *Ann Surg*. 1990 Oct;212(4):528-40; discussion 540-2.

75. Iacono C, DeMeester TR, Little AG, Skinner DB. Barrett's esophagus. Functional assessment, proposed pathogenesis, and surgical therapy. *Arch Surg*. 1983 May;118(5):543-9.
76. Stein HJ, Hoefft S, DeMeester TR. Functional foregut abnormalities in Barrett's esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993 Jan;105(1):107-11.
77. Attwood SE, DeMeester TR, Bremner CG, Barlow AP, Hinder RA. Alkaline gastroesophageal reflux: implications in the development of complications in Barrett's columnar-lined lower esophagus. *Surgery*. 1989 Oct;106(4):764-70..
78. DeMeester TR. Barrett's esophagus. *Surgery*. 1993 Mar;113(3):239-41.
79. DeMeester TR. Surgical therapy for Barrett's esophagus: prevention, protection and excision. *Dis Esophagus*. 2002;15(2):109-16.
80. Smith HL. Matching with multiple controls to estimate treatment effects in observational studies. *Sociological Methodology*. 1997;27(1):325-53.
81. Clermont M, Falk GW. Clinical Guidelines Update on the Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci*. 2018 Aug;63(8):2122-2128.
82. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM, Hassan C, Pech O, Repici A, Bergman J, di Pietro M. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2017 Feb;49(2):191-198.
83. Whiteman DC, Appleyard M, Bahin FF, Bobryshev YV, Bourke MJ, Brown I, Chung A, Clouston A, Dickins E, Emery J, Eslick GD, Gordon LG,

Grimpen F, Hebbard G, Holliday L, Hourigan LF, Kendall BJ, Lee EY, Levert-Mignon A, Lord RV, Lord SJ, Maule D, Moss A, Norton I, Olver I, Pavey D, Raftopoulos S, Rajendra S, Schoeman M, Singh R, Sitas F, Smithers BM, Taylor AC, Thomas ML, Thomson I, To H, von Dincklage J, Vuletic C, Watson DI, Yusoff IF. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;30(5):804-20.

84. Britton J, Hamdy S, Mclaughlin J, Horne M, Ang Y. Barrett's oesophagus: A qualitative study of patient burden, care delivery experience and follow-up needs. *Health Expect*. 2019;22(1):21-33.

85. Sharma P, Shaheen NJ, Katzka D, Bergman JJGHM. AGA clinical practice update on endoscopic treatment of Barrett's esophagus with dysplasia and/or early cancer: expert review. *Gastroenterology*. 2020 Feb;158(3):760-769.

86. Alves JR, Graffunder FP, Rech JVT, Ternes CMP, Koerich-Silva I. Diagnosis, treatment and follow-up of Barrett's esophagus: a systematic review. *Arq Gastroenterol*. 2020 Jul-Sep;57(3):289-295.

87. El-Serag H, Graham D, Satia J, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1243-50.

88. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, Leighton P, Quesenberry C, Rumore GJ, Buffler PA. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2007 Jul;133(1):34-41; quiz 311.

89. Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(1):39-46.

90. Signorini F, Viscido G, Bocco MCA, Obeide L, Moser F. Impact of gastric bypass on erosive esophagitis and Barrett's esophagus. *Obes Surg.* 2020 Apr;30(4):1194-1199.
91. Enslin S, Kaul V. Barrett's esophagus management in the elderly: principles and best practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020 Jun 15;22(8):37.
92. Bazin C, Benezech A, Alessandrini M, Grimaud JC, Vitton V. Esophageal motor disorders are a strong and independent associated factor of Barrett's esophagus. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018 Apr 30;24(2):216-225.
93. Falcão AM, Nasi A, Szachnowicz S, Santa-Cruz F, Seguro FCBC, Sena BF, Duarte A, Sallum RA, Ceconello I. Does the nissen fundoplication procedure improve esophageal dysmotility in patients with Barrett's esophagus? *Rev Col Bras Cir.* 2020 Nov 30;47:e20202637.
94. Fuchs HF, Gutschow CA, Brinkmann S, Herbold T, Bludau M, Schröder W, Bollschweiler E, Hölscher AH, Leers JM. Effect of laparoscopic antireflux surgery on esophageal motility. *Dig Surg.* 2014;31(4-5):354-8.
95. Allaix ME, Patti MG. Antireflux surgery for dysplastic Barrett. *World J Surg.* 2015 Mar;39(3):588-94..
96. Chang EY, Morris CD, Seltman AK, O'Rourke RW, Chan BK, Hunter JG, Jobe BA. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with Barrett esophagus: a systematic review. *Ann Surg.* 2007 Jul;246(1):11-21.
97. Kappaz GT, Sallum RA, Szachnowicz S, Rocha JR, Ceconello I. Improvement in quality-of-life after laparoscopic Nissen fundoplication. *Arq Gastroenterol.* 2014;51(3):212-6.

98. Szachnowicz S, Souza TFd, Sakai P, Cecconello I, Moura ETHd. Diagnóstico e tratamento do esôfago de Barrett - Esôfago. In: Sakai P, Ishioka S, Filho FM, Moura EGHd, Martins BdC, editores. Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica. 13 ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p. 77-92.
99. Brillantino A, Schettino M, Torelli F, Marano L, Porfidia R, Reda G, Grassia M, Braccio B, Di Martino N. Laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication is a safe and effective treatment for both acid and bile gastroesophageal reflux in patients poorly responsive to proton pump inhibitor. *Surg Innov.* 2011 Dec;18(4):387-93.
100. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, Raufman JP, Sampliner R, Schnell T, Sontag S, Vlahcevic ZR, Young R, Williford W. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 May 9;285(18):2331-8.
101. O'Riordan J, Byrne P, Ravi N, Keeling P, Reynolds J. Long-term clinical and pathologic response of Barrett's esophagus after antireflux surgery. *Am J Surg.* 2004;188(1):27-33.
102. Hofstetter WL, Peters JH, DeMeester TR, Hagen JA, DeMeester SR, Crookes PF, Tsai P, Banki F, Bremner CG. Long-term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. *Ann Surg.* 2001 Oct;234(4):532-8; discussion 538-9.
103. Csendes A, Burdiles P, Braghetto I, Smok G, Castro C, Korn O, Henríquez A. Dysplasia and adenocarcinoma after classic antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus: the need for long-term subjective and objective follow-up. *Ann Surg.* 2002 Feb;235(2):178-85.

104. Csendes A. Concerning results of laparoscopic Nissan fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 2002;6(1):123; author reply 123.
105. Baldaque-Silva F, Vieth M, Debel M, Håkanson B, Thorell A, Lunet N, Song H, Mascarenhas-Saraiva M, Pereira G, Lundell L, Marschall HU. Impact of gastroesophageal reflux control through tailored proton pump inhibition therapy or fundoplication in patients with Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol.* 2017 May 7;23(17):3174-3183.
106. Morrow E, Bushyhead D, Wassenaar E, Hinojosa M, Loviscek M, Pellegrini C, Oelschlager B. The impact of laparoscopic anti-reflux surgery in patients with Barrett's esophagus. *Surg Endosc.* 2014 Dec;28(12):3279-84.
107. 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 Mar;237(3):291-8.
108. DeMeester TR. Antireflux surgery in the management of Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg.* 2000;4(2):124-8.
109. Stein HJ, Siewert JR. Barrett's esophagus: pathogenesis, epidemiology, functional abnormalities, malignant degeneration, and surgical management. *Dysphagia.* 1993;8(3):276-88.
110. Low DE, Levine DS, Dail DH, Kozarek RA. Histological and anatomic changes in Barrett's esophagus after antireflux surgery. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(1):80-5.
111. Maret-Ouda J, Konings P, Lagergren J, Brusselsaers N. Antireflux Surgery and Risk of Esophageal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2016 Feb;263(2):251-7.

112. Kauttu TM, Rantanen TK, Sihvo EI, Räsänen JV, Puolakkainen P, Salo JA. Esophageal adenocarcinoma arising after antireflux surgery: a population-based analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Dec;40(6):1450-4; discussion 1454.
113. Csendes A, Burdiles P, Braghetto I, Korn O. Adenocarcinoma appearing very late after antireflux surgery for Barrett's esophagus: long-term follow-up, review of the literature, and addition of six patients. *J Gastrointest Surg.* 2004 May-Jun;8(4):434-41.
114. Wilson H, Mocanu V, Sun W, Dang J, Jogiat U, Kung J, Switzer N, Wong C, Karmali S. Fundoplication is superior to medical therapy for Barrett's esophagus disease regression and progression: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2021 May 18.