

André Luiz Ferrari Petrilli

Graduado em Medicina (UNICASTELO) – Fernandópolis/SP;
Especialização em Cirurgia Geral (Santa Casa) – Belo Horizonte/MG;
Especialista em Cirurgia Geral (AMB e Colégio Brasileiro de Cirurgiões);
Pós-graduado em Endoscopia Digestiva (FASEH) – Vespasiano/MG.

João Flávio de Queiróz Figueiredo

Graduado em Medicina (UNIFENAS) – Alfenas/MG;
Especialização em Cirurgia Geral (Santa Casa) – Belo Horizonte/MG;
Especialista em Cirurgia Geral (AMB e Colégio Brasileiro de Cirurgiões);
Especialista em Cirurgia do Aparelho Digestivo
(AMB e Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva);
Pós-graduado em Endoscopia Digestiva (FASEH) – Vespasiano/MG.

Thiago de Oliveira Moreira

Graduado em Medicina (UNIFESO) – Teresópolis/RJ;
Pós-graduado em Endoscopia Digestiva (FASEH) – Vespasiano/MG.

Manuella Silva Lisboa

Graduada em Medicina (FIMCA) – Porto Velho/RO;
Pós-graduado em Endoscopia Digestiva (FASEH) – Vespasiano/MG;

Octacílio Felício Júnior

Graduado em Medicina (UFES) – Vitória/ES;
Mestrado em Cirurgia (UFMG) – Belo Horizonte/MG;
Doutorado em Cirurgia (UFMG) – Belo Horizonte/MG;
Título de Especialista em Cirurgia Geral (AMB e Colégio Brasileiro de Cirurgiões);
Título de Especialista em Endoscopia Digestiva (SOBED).

RESUMO

O Esôfago de Barrett, que por seu caráter pré-neoplásico se reveste de importância como complicação da doença do refluxo gastresofágico, cuja prevalência na população varia de 0,41% a 0,89%. A predominância no sexo masculino e na faixa etária acima de 40 anos são importantes na elaboração das diretrizes para o rastreamento de casos sugeridos nos consensos atuais. O objetivo deste trabalho de revisão é avaliar a eficácia e custo-efetividade da vigilância endoscópica em pacientes com diagnóstico de Esôfago de Barrett em busca de lesões displásicas ou adenocarcinoma na fase inicial.

Palavras-chave: endoscopia digestiva alta; esôfago de Barrett; metaplasia.

INTRODUÇÃO

Esôfago de Barrett é uma condição na qual o epitélio escamoso estratificado que normalmente abrange o esôfago distal é substituído pelo epitélio colunar metaplásico contendo células caliciformes. É denominado

Barrett curto quando este epitélio metaplásico reveste uma extensão menor que 3 cm do esôfago e Barrett longo quando a extensão é de 3 cm ou mais¹.

O esôfago de Barrett é uma complicação da Doença do Refluxo Gastroesofágico de longa duração e é considerado uma condição pré-maligna, pois predispõe ao desenvolvimento do adenocarcinoma de esôfago. A prevalência desta afecção é de 1% a 2% nos indivíduos submetidos à endoscopia eletiva por indicações diversas, no entanto, em pacientes com sintomas típicos de DRGE a prevalência é de 8 a 12% e, nas esofagites graves, a prevalência de câncer no esôfago distal pode chegar a 20%².

A suspeita do esôfago de Barrett dá-se, inicialmente, por meio do exame endoscópico. A mucosa de esôfago com metaplasia, em geral, se apresenta com coloração rosa-salmão, que contrasta com a cor esbranquiçada do epitélio escamoso esofágico normal. O endoscopista deve realizar a coleta de fragmentos da mucosa desta área suspeita e o diagnóstico poderá ou não ser confirmado pelo exame histopatológico de metaplasia intestinal com esôfago de Barrett

No Brasil, considera-se que a DRGE possua características semelhantes às dos demais países ocidentais, com prevalência na população geral entre 20% e 40%. O Esôfago de Barrett, que por seu caráter pré-neoplásico se reveste de grande importância como complicação da DRGE, pois tem prevalência de 0,41% a 0,89% na população geral. A predominância no sexo masculino e na faixa etária acima de 40 anos são importantes na elaboração das diretrizes para o rastreamento³.

Diante de controvérsias sobre o tema, nos propusemos a realizar revisão da literatura com objetivo de contribuir na elaboração de protocolos para nortear o acompanhamento de pacientes com esôfago de Barrett por meio da endoscopia digestiva alta.

OBJETIVO

Objetivo geral

Fazer revisão da literatura acerca dos diagnósticos obtidos por meio da endoscopia digestiva alta em indivíduos com esôfago de Barrett.

Objetivos específicos

Avaliar a acurácia da endoscopia digestiva alta como método diagnóstico no esôfago de Barrett

Avaliar a importância da endoscopia digestiva alta no seguimento de pacientes com Esôfago de Barrett.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura com busca de artigos nas bases de dados disponibilizadas em bibliotecas virtuais: Biblioteca Virtual em Saúde

(BVS), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) entre outras, incluindo artigos entre 1989 e 2019. A busca dos artigos utilizou os seguintes descritores: Endoscopia digestiva alta, Esôfago de Barrett e Metaplasia. A coleta de dados ocorreu entre os meses de março/2019 a junho/2019.

RESULTADOS

Foram incluídos 16 artigos considerados mais relevantes com o propósito de avaliar a endoscopia digestiva alta como método diagnóstico e de seguimento dos pacientes com esôfago de Barrett. Estes artigos demonstraram que os procedimentos endoscópicos devem ser realizados em intervalos variáveis de acordo com a presença e o grau de displasia. Estudos clínicos sugerem que o exame endoscópico com biópsias seriadas deve ser realizado a cada três anos em pacientes com o diagnóstico sem displasia e anualmente naqueles com o diagnóstico associado de displasia de baixo grau. Os pacientes com displasia de alto grau devem realizar biópsia a cada três meses, sendo este o grupo de principal interesse nos artigos referentes às várias alternativas terapêuticas.

DISCUSSÃO

A Endoscopia Digestiva Alta (EDA), no Brasil, deve ser realizada em pacientes com idade superior a 40 anos e com manifestações de alarme (disfagia, emagrecimento, odinofagia, anemia, hemorragia digestiva, história familiar de câncer, náuseas e vômitos, sintomas de grande intensidade ou de ocorrência noturna). Além disso, história prévia de úlcera gástrica ou cirurgia gástrica e uso de anti-inflamatórios não esteroides indicam a realização do exame endoscópico. É um exame indicado para avaliação diagnóstica e, quando possível, tratamento das doenças da parte superior do tubo digestivo, incluindo o esôfago, o estômago e a porção inicial do duodeno. Ele é realizado introduzindo-se pela boca um aparelho flexível com iluminação central que permite a visualização de todo o trajeto examinado. O exame pode ser realizado com anestesia tópica (um spray de anestésico na garganta) ou com sedação, utilizando medicação administrada por via intravenosa para possibilitar que o paciente relaxe e adormeça⁴.

Endoscopia tradicional é suficiente para o diagnóstico de até 90% dos casos de esôfago de Barrett. Biópsias devem ser guiadas para áreas de nodulações, úlceras e outras alterações da mucosa, já que estas são as mais comuns para displasia ou adenocarcinoma. Não está indicado rastreamento em pacientes com fator de risco isolado para esôfago de Barrett (tempo de sintomas, idade do paciente, sexo masculino), e também não está indicada endoscopia de repetição em pacientes sem alterações no exame inicial⁶.

O esôfago de Barrett é uma complicação da esofagite crônica, que é uma inflamação do esôfago. O esôfago de Barrett é caracterizado por uma alteração nas células do envelope esofágico. As células normais têm uma

forma achatada (escamosa), enquanto no esôfago de Barrett as células são colunares. Essa mudança celular é chamada de *metaplasia*. Esta é uma fase pré-maligna que pode levar ao câncer de esôfago se o tratamento não for recebido. As causas exatas do esôfago de Barrett são desconhecidas. No entanto, pode ser causada por danos no esôfago causados por um refluxo crônico de ácidos estomacais⁷. A relação entre *Helicobacter pylori* e doença do refluxo gastroesofágico não é clara. Relatos recentes sugeriram um possível papel protetor para *H. pylori*, particularmente na prevenção das complicações da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). A prevalência de infecção por *H. pylori* na população do Ocidente é de cerca de 40% e não é diferente em coortes de pacientes com DRGE. Quando a infecção induz pangastrite ou gastrite Corpus-predominante, pode haver secreção de ácido gástrico concomitante reduzida. A erradicação das bactérias neste subgrupo de pacientes pode aumentar a secreção de ácido gástrico e provocar sintomas de refluxo. As taxas de infecção por *H. pylori* na mucosa gástrica de pacientes com esôfago de Barrett ocorrem em uma frequência semelhante ou ligeiramente inferior à encontrada nos controles. A infecção gástrica com cepas *cagA*-positivas de *H. pylori* parece ser incomum em pacientes com esôfago de Barrett. Além disso, os estudos epidemiológicos indicam que as tensões *cagA*-positivas são protetoras de encontro ao adenocarcinoma esofágico. Diversos investigadores propuseram que a predominância de diminuição da infecção dos *pylori* do *H. pylori* pode ser um fator importante na incidência de crescimento deste tumor.

O diagnóstico do EB é realizado por meio de biopsias da mucosa esofágica colhidas por endoscopia, condicionando sua acuidade à capacidade do endoscopista e da tecnologia empregada. Tratando-se de um dos poucos precursores identificáveis do adenocarcinoma do esôfago, novas técnicas que procuram melhorar a acuidade do diagnóstico endoscópico do EB devem propiciar maior sensibilidade tanto na confirmação do epitélio especializado, quanto na identificação de áreas suspeitas, dirigindo, assim, as biopsias a serem realizadas. Na procura de melhor acurácia para avaliação endoscópica do esôfago de Barrett, vem sendo muito utilizada a cromoscopia, associada ou não com novas tecnologias, como a endoscopia com magnificação de imagens⁸.

Vigilância é controversa, aceitando-se que seja realizada endoscopia a cada 3 a 5 anos, com biópsias em quadrantes a cada 2 cm de área de EB (e também lesões suspeitas). Recomendado segmento a cada um a dois anos, seguindo o Protocolo de Seattle: Biópsias guiadas em alterações mucosas e biópsias aleatórias nos 4 quadrantes a cada centímetro com pinça de grande capacidade, em todo o segmento de EB. Vigilância só é realizada em pacientes onde não é possível a realização de ablação ou cirurgia⁹.

O exame endoscópico com biópsias seriadas deve ser realizado a cada três anos em pacientes com o diagnóstico de EB sem displasia (após repetição do diagnóstico em um ano) e anualmente naqueles com o diagnóstico associado de displasia de baixo grau. Os pacientes com displasia de alto grau devem realizar biópsia a cada três meses, sendo este o grupo

de principal interesse nos artigos referentes às várias alternativas terapêuticas. Obviamente, em todos os casos, a terapia medicamentosa antirrefluxo deve ser estabelecida. Entretanto, o diagnóstico da displasia e a definição da sua intensidade não é simples, exigindo a presença de um patologista experiente no assunto nos casos diagnosticados. Mesmo assim, a concordância entre patologistas no diagnóstico de displasia de baixo e alto grau é de, aproximadamente, 50 e 85%, respectivamente¹⁰.

Os recentes avanços tecnológicos, especialmente na área da endoscopia, abriram novas alternativas para o tratamento da displasia de alto grau e do carcinoma in situ. Contudo, o uso dessas terapias vem sendo explorado também para as lesões de menor intensidade, como o EB e a displasia de baixo grau. De acordo com a Sociedade Americana de Gastreenterologia, a utilização dessas técnicas deve ser considerada de acordo com a habilidade técnica e a capacidade efetiva de acompanhamento dos pacientes submetidos aos procedimentos, visto que todos os casos devem ser rigorosamente acompanhados por uma equipe multidisciplinar constituída por cirurgiões, endoscopistas, clínicos e patologistas, com especial interesse em doenças do esôfago. A terapia endoscópica, portanto, não deve ser considerada em pacientes de difícil seguimento, com alto risco de progressão para câncer ou empregada em instituições desprovidas de suporte interdisciplinar especializado ou, ainda, em indivíduos para os quais a terapia cirúrgica permanece como uma opção oncológica segura e razoável¹¹.

Há uma alta correlação entre a presença de displasia de alto grau e carcinoma em pacientes com esôfago de Barrett. Isso conduz à prática de endoscopias periódicas, a cada 1 a 2 anos em pacientes com documentação histológica (26). Pelo fato de que focos de displasia podem ser pequenos ou espalhados pelo epitélio metaplásico anormal, múltiplas biópsias são recomendadas à cada endoscopia de vigilância. Embora a eficácia e custo-efetividade da vigilância não tenham sido documentados em estudos prospectivos, recomenda-se vigilância endoscópica com múltiplas biópsias para pacientes com bom risco cirúrgico a cada 2 anos¹².

A partir da metaplasia intestinal de Barrett, o desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico ocorre de uma sequência de eventos. Assim, o EB progride primeiro para displasia de baixo grau, depois para displasia de alto grau, para adenocarcinoma in situ e finalmente para carcinoma avançado. Esta sequência de eventos ocorre ao longo de vários anos, permitindo estabelecer a vigilância endoscópica e detectar casos precoces de adenocarcinoma. O American College of Gastroenterology propôs diretrizes para a detecção precoce de adenocarcinoma esofágico em pacientes com EB. Assim, para pacientes com EB sem displasia recomenda-se fazer uma endoscopia a cada três anos, para aqueles com displasia de baixo grau, uma endoscopia a cada ano e para aqueles com displasia de alto grau a endoscopia a cada 3 meses. A eficiência dessas diretrizes tem sido particularmente avaliada, porém não há consenso sobre qual é a estratégia mais custo-efetiva ao se estabelecer o diagnóstico de EB¹³.

Pacientes com esôfago de Barrett devem ser tratados para DRGE e incluídos num programa de vigilância endoscópica para detecção e tratamento da displasia. Entretanto, existem controvérsias a respeito do benefício de se realizar rastreamento e vigilância no esôfago de Barrett. Contudo, estudos observacionais sugerem que pacientes com esôfago de Barrett nos quais o adenocarcinoma esofágico foi detectado durante programa de vigilância tiveram seus cânceres detectados em um estágio mais precoce com melhora na sobrevida em 5 anos comparados a pacientes similares fora da vigilância endoscópica. Por outro lado, segundo uma revisão sistemática, 95% dos pacientes com adenocarcinoma do esôfago nunca fizeram vigilância endoscópica e nem sabiam do diagnóstico de esôfago de Barrett previamente¹⁴.

A relação custo-efetividade na vigilância do esôfago de Barrett é dependente do risco de câncer. Ampla variação na prevalência de câncer tem sido observada nos estudos publicados (0 a 3% ao ano). Os intervalos da vigilância endoscópica devem ser determinados pelo grau de displasia presente na biópsia (maior o grau de displasia menor o intervalo do *follow-up*)¹⁵.

Estudos de custo-efetividade de programas de vigilância de esôfago de Barrett apresentam resultados conflitantes. Além disso não há estudos clínicos prospectivos que tenham testado a eficácia da vigilância endoscópica na prevenção do adenocarcinoma esofágico. Não há evidências científicas adequadas que comprovem a eficácia de programas de vigilância para Esôfago de Barrett para redução de mortalidade de adenocarcinoma de esôfago.

Diretrizes clínicas baseadas em estudos retrospectivos e opinião de especialistas sugerem que a vigilância para Esôfago de Barrett deva ser realizada por procedimentos endoscópicos em intervalos variáveis de acordo com a presença e grau de displasia¹⁶.

A endoscopia pode sugerir a alteração presente em cerca de 10% das pessoas com doença do refluxo, mas as biópsias sempre são necessárias para confirmar e aumentar a frequência dos diagnósticos, detectando microfocos de metaplasia. A endoscopia com magnificação da imagem, recurso antes utilizado nas colonoscopias, passa a ganhar destaque na investigação. O exame endoscópico anual com múltiplas biópsias tem sido recomendado, mas esta recomendação não seria justificada na presença de epitélios colunares fúndico e cárdico. O acompanhamento endoscópico pós-operatório mostra que o epitélio não se altera com o passar do tempo, sendo descritos doentes com degeneração adenocarcinomatosa após correção do refluxo. Considera-se que 80% dos doentes operados para tratar o refluxo gastroesofágico não apresentam regressão do epitélio colunar e novas opções de tratamento endoscópico ainda em estudo, como a fotoablação com laser e a terapia fotodinâmica que embora tenham resultados iniciais promissores, ainda esperam estudos a longo prazo para uma avaliação adequada¹⁶.

Os recentes avanços tecnológicos, especialmente na área da endoscopia, abriram novas alternativas para o tratamento da displasia de alto grau e do carcinoma in situ. Contudo, o uso dessas terapias vem sendo explorado também para as lesões de menor intensidade, como o EB e a displasia de baixo grau.

CONCLUSÕES

Endoscopia tradicional é suficiente para o diagnóstico de até 90% dos casos de esôfago de Barrett. Biópsias devem ser guiadas para áreas de nodulações, úlceras e outras alterações mucosas, uma vez que estas são as mais comuns para displasia ou adenocarcinoma.

O rastreamento não está indicado em indivíduos que se apresentam somente com fator de risco isolado para esôfago de Barrett (tempo de sintomas, idade do paciente, sexo masculino), assim como na ausência de alterações ao exame endoscópico no exame inicial.

REFERÊNCIAS

1. Sharma P, Falk GW, Weston AP, Reker D, Johnston M, Sampliner RE. **Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 May;4(5):566-72. Epub 2006 Apr17.
2. Van der Veen AH; Dees J; Blankensteijn JD; Van Blankenstein M. **Adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: an overrated risk.** Gut 1989 Jan;30(1):14-8.
3. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozyski EM, et al. **Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus?** Gastroenterology 2000;119:333-8.
4. Chang EY, Morris CD, Seltman AK, et al. **The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with Barrett esophagus: a systematic review.** Ann Surg 2007; 246:11-21.
5. Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, et al. **Meta analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus.** Aliment Pharmacol Ther 2007;26:1465-77.
6. Wang KK and Sampliner RE. **Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus.** Am J Gastroenterol 2008 Mar; 103:788.
7. Ronkainen J et al. **Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: An endoscopic study.** Gastroenterology 2005 Dec; 129:1825-31.

8. Garside R, Pitt M, Somerville M, Stein K, Price A, Gilbert N. **Surveillance of Barrett's oesophagus: exploring the uncertainty through systematic review, expert workshop and economic modelling.** Health Technol Assess 2006; 10:1–155.
9. Ferraris R, Bonelli L, Conio M, et al. **Incidence of adenocarcinoma in an Italian population: an endoscopic surveillance programme.** Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 881–5.
10. Sakai P, Ishioka S, Filho FM. **Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica – Esôfago – Volume 1.** Editora Atheneu, 2005.
11. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L. **The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis.** Am J Epidemiol. 2008 Aug 1;168(3):237-49.
12. Bytzer P, Christensen PB, Damkier P et al. **Adenocarcinoma of Esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study.** Am J Gastro 1999; 94: 86–91.
13. Spechler SJ. **Management of Barrett's esophagus.** UpToDate versão 16.3.
14. Cooper GS. **Endoscopic screening and surveillance for Barrett's esophagus: Can claims data determine its effectiveness?** Gastrointest Endosc. 2003; 57(7):914.
15. Corley DA, Levin TR. **Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study.** Gastroenterology 2002; 122:633-40.
16. Dulai GS, Guha S. **Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review.** Gastroenterology 2002; 122:26-33