



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

João Pedro Pereira Monteiro Paiva

**Doença de Refluxo Gastroesofágico e Vigilância do Esófago de  
Barrett**

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:

Doutora Ana Rita Moreira Graça

Doutora Elisa Mafalda Fonseca Gravito Soares

fevereiro, 2023



# **Doença de Refluxo Gastroesofágico e Vigilância do Esófago de Barrett**

*Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett's Esophagus Surveillance*

Artigo de Revisão Narrativa

**Autor:** João Pedro Pereira Monteiro Paiva (1)

**Orientador:** Elisa Mafalda Fonseca Gravito Soares (1,2)

**Coorientador:** Ana Rita Moreira Graça (2)

## **Afiliação:**

(1) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

(2) Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

## **Endereço de correio eletrónico:**

joappaiva1999@gmail.com

## **Morada Institucional:**

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Polo III – Polo das Ciências da Saúde.  
Azinhaga de Santa Comba, Celas 3000-548 Coimbra



## ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	7
RESUMO .....	9
PALAVRAS-CHAVE .....	10
<i>ABSTRACT</i> .....	11
<i>KEYWORDS</i> .....	12
I. INTRODUÇÃO .....	13
II. METODOLOGIA .....	15
III. DISCUSSÃO .....	16
SECÇÃO 1: DOENÇA DE REFLUXO GASTROESOFÁGICO .....	16
1.1) Definição e Epidemiologia .....	16
1.2) Fisiopatologia e Fatores de Risco .....	17
1.3) Apresentação Clínica .....	18
1.4) Diagnóstico .....	20
1.5) Complicações .....	24
1.6) Terapêutica .....	25
SECÇÃO 2: ESÓFAGO DE BARRETT .....	30
2.1) Definição e Epidemiologia .....	30
2.2) Fatores de Risco .....	31
2.3) Diagnóstico .....	31
2.4) Complicações .....	33
2.5) Terapêutica .....	34

SECÇÃO 3: VIGILÂNCIA DO ESÓFAGO DE BARRETT .....	38
3.1) Recomendações de Vigilância .....	38
3.2) Diagnóstico Ótico .....	39
IV. CONCLUSÕES .....	45
V. REFERÊNCIAS .....	46

## **ABREVIATURAS**

AAS: Ácido Acetilsalicílico

ACE: Adenocarcinoma Esofágico

ACG: *American College of Gastroenterology*

AGA: *American Gastroenterological Association*

AINE: Anti-inflamatório não esteroide

ASGE: *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*

BING: *Barrett's International NBI Group*

BSG: *British Society of Gastroenterology*

CLE: Endomicroscopia Laser Confocal

DGS: Direção-Geral da Saúde

DRGE: Doença de Refluxo Gastroesofágico

EDA: Endoscopia Digestiva Alta

EEl: Esfíncter Esofágico Inferior

ESGE: *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*

FICE: *Fujinon Intelligent Chromoendoscopy*

IMC: Índice de Massa Corporal

JEG: Junção Esofagogástrica

MSA: *Magnetic Sphincter Augmentation*

NBI: *Narrow Banding Image*

TIF: *Transoral Incisionless Fundoplication*

TFF3: *Biomarcador Fator Trevo 3*

VLE: *Endomicroscopia Laser Volumétrica*

WATS<sup>3D</sup>: *Wide Area Transepithelial sampling with three-dimensional computer-assisted analysis*



## RESUMO

A Doença de Refluxo Gastroesofágico é uma das patologias mais relevantes na prática clínica gastroenterológica. A sua prevalência global estimada é de 8% a 33%, com tendência a aumentar, numa intrínseca associação ao estilo de vida ocidental.

Ocorre primariamente como um distúrbio a nível do esfíncter esofágico inferior, tendo como mecanismo fisiopatológico mais importante a ocorrência involuntária de episódios transitórios de relaxamento deste esfíncter.

A exposição continuada da mucosa esofágica ao ácido gástrico propicia inflamação na mucosa esofágica e alterações celulares com potencial de malignização, nomeadamente sob a forma de adenocarcinoma esofágico.

O Esófago de Barrett ocorre tipicamente como complicação crónica desta doença (sobretudo se prolongada ou não tratada) e consiste na substituição do epitélio pavimentoso do esófago distal por epitélio cilíndrico com células caliciformes (metaplasia intestinal). Identifica-se em 7-10% dos doentes com Doença de Refluxo Gastroesofágico crónica e em 1-2% da população adulta europeia.

Surge como condição pré-neoplásica de alto risco e representa um risco 30-40 vezes superior de adenocarcinoma (face à população geral), requerendo por isso um diagnóstico atempado e um seguimento regular mediante protocolos de vigilância endoscópica, com o propósito de identificar e tratar precocemente focos de displasia epitelial ou mesmo envolvimento neoplásico numa fase ainda com potencial curativo.

No que respeita ao *follow-up* do esófago de Barrett, as diretrizes atuais recomendam a realização de endoscopia digestiva alta de luz branca de alta-definição com biópsias aleatórias da mucosa esofágica, segundo o protocolo de Seattle, sendo posteriormente os doentes com confirmação diagnóstica encaminhados para um programa específico de vigilância endoscópica.

A sensibilidade das biópsias aleatórias para documentar lesões de esófago de Barrett é de apenas 4-5%. Assim, têm sido recentemente desenvolvidas técnicas endoscópicas de imagem avançada, que aportam as vantagens de reconhecimento preciso de alterações subtis da superfície mucosa e possibilidade de recolha dirigida de biópsias esofágicas,

reduzindo consequentemente os custos associados à análise histopatológica e a taxa de falsos negativos. Entre estas técnicas, destacam-se a cromoendoscopia ótica (eletrónica e convencional), endoscopia de autofluorescência e endomicroscopia a laser confocal.

Esta revisão narrativa pretende, assim, abordar de modo transversal os principais aspetos relativos à Doença de Refluxo Gastroesofágico, ao Esófago de Barrett e à vigilância endoscópica deste último, reunindo a informação mais relevante e atual sobre o tema e procurando sumariar as orientações diretivas das várias Sociedades de Gastrenterologia.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Doença de Refluxo Gastroesofágico; Esofagite; Esófago de Barrett; Vigilância Endoscópica; Diagnóstico Ótico; Cromoendoscopia

## **ABSTRACT**

Gastroesophageal Reflux Disease is one of the most relevant pathologies in gastroenterology clinical practice. Its estimated global prevalence ranges from 8% to 33%, with a tendency to increase, in an intrinsic association with the Western lifestyle.

It occurs primarily as a disorder at the level of the lower esophageal sphincter, with the most important pathophysiological mechanism being the involuntary occurrence of transient episodes of relaxation of this sphincter.

The continuous exposure of the esophageal mucosa to gastric acid causes inflammation in the esophageal mucosa and cellular alterations with the potential of malignancy, namely in the form of esophageal adenocarcinoma.

Barrett's esophagus typically occurs as a chronic complication of this disease (especially if prolonged or untreated) and consists of the replacement of the squamous epithelium of the distal esophagus by cylindrical epithelium with goblet cells (intestinal metaplasia). It is identified in 7-10% of patients with chronic Gastroesophageal Reflux Disease and in 1-2% of the European adult population.

It appears as a high-risk pre-neoplastic condition and represents a 30-40 times higher risk of adenocarcinoma (compared to the general population), therefore requiring a timely diagnosis and regular follow-up through endoscopic surveillance protocols, with the aim of identifying and treating early foci of epithelial dysplasia or even neoplastic involvement in a phase that still has curative potential.

With regard to the follow-up of Barrett's esophagus, current *Guidelines* recommend performing high-definition white-light upper digestive endoscopy with random biopsies of the esophageal mucosa, according to the Seattle protocol, with patients subsequently referred with diagnostic confirmation. for a specific endoscopic surveillance program.

The sensitivity of random biopsies for documenting Barrett's esophagus lesions is only 4-5%. Thus, advanced imaging endoscopic techniques have recently been developed, which bring the advantages of accurate recognition of subtle alterations on the mucosal surface and the possibility of targeted collection of esophageal biopsies, consequently reducing the costs associated with histopathological analysis and the rate of false negatives. Among these

techniques, optical chromoendoscopy (electronic or conventional dye-based), autofluorescence endoscopy and confocal laser endomicroscopy stand out.

This narrative review therefore intends to approach in a transversal way the main aspects related to Gastroesophageal Reflux Disease, Barrett's Esophagus and endoscopic Surveillance of the latter, gathering the most relevant and current information on the subject and seeking to summarize the *Guidelines* of the several Gastroenterology Societies.

### **KEYWORDS**

Gastroesophageal Reflux Disease; Esophagitis; Barrett's Esophagus; Endoscopic Surveillance; Optical Diagnosis; Chromoendoscopy

## I. INTRODUÇÃO

A DRGE (Doença de Refluxo Gastroesofágico) é uma patologia bastante frequente nos países desenvolvidos e acarreta elevada morbidade para os doentes.<sup>1-3</sup>

Os seus sintomas cardinais são a pirose e a regurgitação ácida<sup>2-5</sup>, contudo o seu espectro sintomático é bastante heterogéneo, abrangendo manifestações clínicas extraesofágicas que podem evocar outros diagnósticos.<sup>4, 6, 7</sup>

O diagnóstico da DRGE é sobretudo clínico (comprovado, na ausência de sinais de alarme ou fatores de risco, pela presença dos sintomas típicos e uma prova terapêutica de supressão ácida positiva), coadjuvado ocasionalmente pela EDA (Endoscopia Digestiva Alta) e pela pHmetria.<sup>1-4, 8, 9</sup>

O seu tratamento visa essencialmente providenciar alívio sintomático, tratar a esofagite erosiva (se presente) e prevenir possíveis complicações futuras da doença,<sup>1, 2, 5</sup> nomeadamente o EB (Esófago de Barrett) e o ACE (Adenocarcinoma Esofágico).<sup>1, 2, 8, 10</sup>

O EB, metaplasia esofágica do tipo intestinal, surge como complicação da DRGE crónica ou não tratada e representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de displasia e de ACE.<sup>1-3, 6, 11, 12</sup> Por este motivo, as principais Sociedades de Gastrenterologia advogam a necessidade de acompanhamento periódico destes doentes segundo protocolos de vigilância endoscópica para identificar e tratar precocemente focos de displasia ou neoplasia epitelial.<sup>5, 13-20</sup>

As recomendações atuais apontam para a utilização de EDA de luz branca de alta-definição com biópsias de lesões visíveis e biópsias aleatórias da mucosa esofágica, segundo o protocolo de Seattle.<sup>7, 13, 14, 17, 21</sup> Recentemente, técnicas endoscópicas de imagem avançada têm ganho preponderância, por facilitarem a recolha de biópsias esofágicas dirigidas, reduzindo os custos associados à análise histopatológica e melhorando a sensibilidade diagnóstica.<sup>14, 17, 19, 22</sup>

Apesar de existir um elevado número de artigos e publicações, incluindo *Guidelines* nacionais e internacionais, sobre esta temática, as suas conclusões são, por vezes, controversas em diferentes âmbitos, nomeadamente no que respeita à seleção dos doentes indicados a

vigilância endoscópica do EB e no emprego complementar de ferramentas recentes de imagem avançada (diagnóstico ótico) e técnicas de inteligência artificial.<sup>3, 7, 14, 17, 23</sup>

Deste modo, a presente revisão narrativa pretende resumir a evidência médico-científica mais atual acerca deste tema, abordando os principais aspectos relativos à Doença de Refluxo Gastroesofágico, Esôfago de Barrett e sua vigilância endoscópica, com enfoque nas diretrizes emanadas pelas principais Sociedades de Gastrenterologia.

## II. METODOLOGIA

A revisão da literatura para a realização deste artigo de revisão narrativa foi efetuada utilizando como motor de pesquisa a base de dados *Pubmed*, através da ferramenta de pesquisa avançada, com os seguintes termos *Medical Subject Headings* (MESH): “Gastroesophageal Reflux Disease”; “Barrett Esophagus”; “Endoscopy” e “Optical Imaging”.

A pesquisa foi efetuada entre setembro e novembro de 2022, tendo sido selecionados artigos em língua portuguesa e inglesa, cujos objetivos sejam direcionados ao tema principal deste trabalho, ordenados por “Best Match”. Foram excluídos artigos anteriores a 2014.

A plataforma *ClinicalKey* foi também utilizada como instrumento de pesquisa, tendo sido selecionadas duas secções de livros eletrónicos relativos ao tema.

Foram ainda incluídas as Normas de Orientação Clínica da Direção-Geral da Saúde número 019/2017 acerca do Diagnóstico e Tratamento da Doença de Refluxo Gastro Esofágico no Adulto, assim como as *Guidelines* clínicas estabelecidas pelas principais Sociedades de Gastrenterologia Mundiais (ESGE, ASGE, AGA, ACG e BSG).

No total foram selecionados 44 artigos, que incluem artigos de revisão narrativa, artigos de revisão sistemática (com e sem meta-análise), artigos originais e orientações clínicas médico-científicas.

### III. DISCUSSÃO

#### SECÇÃO 1) DOENÇA DE REFLUXO GASTROESOFÁGICO

##### 1.1) Definição e Epidemiologia

A DRGE decorre do fluxo retrógrado de conteúdo gástrico<sup>3</sup> sem esforço abdominal que ocorre tipicamente para o esófago, embora possa eventualmente atingir outras localizações (como a orofaringe, a laringe e as vias respiratórias superiores), proporcionando, desta forma, manifestações clínicas atípicas.<sup>1, 8</sup>

Antes de considerar a hipótese clínica de DRGE, deve eliminar-se a possibilidade de refluxo fisiológico pós-prandial,<sup>3</sup> traduzido por episódios breves e assintomáticos de refluxo ácido, sem dano na mucosa esofágica ou complicações a longo prazo.<sup>1, 3</sup>

O Consenso de Montreal<sup>3, 6, 24</sup> definiu a DRGE como “uma patologia que se desenvolve quando o refluxo de conteúdo gástrico para o esófago causa sintomas incómodos e/ou complicações”.

Trata-se de uma patologia muito comum a nível mundial,<sup>12</sup> afetando todos os grupos etários e ambos os géneros.<sup>1, 12, 25</sup> Aproximadamente 20% da população adulta ocidental apresenta sintomas clássicos de DRGE<sup>1, 2, 8, 10, 26</sup> e cerca de metade irá reportar pelo menos uma vez na vida algum sintoma de refluxo.<sup>2</sup>

Devido ao aumento da prevalência da obesidade e à diminuição da gastrite por *Helicobacter Pylori*, a tendência futura será de aumento da frequência da DRGE nos países ocidentais.<sup>3, 12</sup>

Esta doença é menos frequente na população pediátrica, embora aproximadamente 25% dos lactentes submetidos a EDA terão evidência histológica de inflamação esofágica.<sup>9</sup>

Apesar da taxa de mortalidade ser relativamente pouco significativa,<sup>5</sup> esta patologia conduz a morbilidade substancial para o doente,<sup>27</sup> com impacto na sua qualidade de vida e produtividade laboral.<sup>3, 12, 27</sup>

Pela sua elevada prevalência e morbilidade, a DRGE repercute-se conseqüentemente em importantes custos económicos, no que concerne à realização de procedimentos diagnósticos



e/ou terapêuticos, gestão das complicações da doença, prescrição medicamentosa, hospitalização, consultas médicas, baixas laborais e défice de produtividade do paciente.<sup>2, 3, 5, 12</sup>

## 1.2) Fisiopatologia e Fatores de Risco

O funcionamento adequado do EEI (Esfíncter Esofágico Inferior), com pressão basal de 20 mmHg, e o posicionamento abdominal da JEG (Junção Esofagogástrica) são das principais barreiras fisiológicas contra o refluxo gastroesofágico, protegendo o esófago do conteúdo ácido gástrico.<sup>1, 24</sup>

Estes fatores protetores, apoiados pela força gravítica, pela capacidade peristáltica esofágica e pela ação da saliva (que auxilia a fase final da clearance esofágica e neutraliza a acidez) são extremamente importantes para garantir a normal função do EEI e evitar o refluxo.<sup>1, 2, 8</sup>

Neste seguimento, a DRGE ocorre, primariamente, como um distúrbio do EEI que favorece a ocorrência de refluxo.<sup>2, 4</sup> Os mecanismos na base deste fenómeno são muito diversos e podem dever-se a defeitos anatómicos/funcionais da JEG e/ou da peristalse esofágica.<sup>25</sup>

A atenuação do tónus das fibras musculares do EEI permite a ocorrência de episódios transitórios de relaxamento do EEI independentes da deglutição com abertura do cárdia, sendo este o mecanismo fisiopatológico mais importante para o refluxo (ácido ou não), quer em indivíduos saudáveis, quer em doentes.<sup>1, 2</sup>

Outros fatores envolvidos são o atraso de esvaziamento gástrico, a dismotilidade esofágica, as alterações na integridade da mucosa esofágica (com comprometimento dos mecanismos de defesa locais), a salivação reduzida, a hérnia do hiato esofágico (particularmente significativa se > 3 cm, pelo Consenso de Lyon)<sup>1, 5</sup> e a baixa pressão basal do EEI.<sup>1-4</sup>

A diminuição espontânea do tónus do EEI em repouso (pela distensão gástrica após as refeições e inervação mediada pelo nervo vago)<sup>1</sup> leva ao contacto da mucosa esofágica com ácido gástrico e conteúdos como pepsina, bÍlis, fluido intestinal ou secreções pancreáticas, com potencial lesivo para a mesma<sup>3</sup>.

Em consonância com os aspetos supramencionados, todos os alimentos ou fármacos que diminuam a pressão do EEI ou promovam irritação da mucosa esofágica interferem no desenvolvimento e evolução da DRGE.<sup>3</sup>

Os principais medicamentos envolvidos são o AAS (Ácido Acetilsalicílico) e restantes AINEs (Anti-inflamatórios não esteroides), a nitroglicerina, os bloqueadores dos canais de cálcio, os anticolinérgicos, os antidepressivos, a contraceção hormonal combinada e os broncodilatadores inalados.<sup>1, 3</sup> Além disso, causas médicas (como neuropatias ou esclerodermia) ou cirúrgicas (vagotomia) prejudicam a motilidade esofágica.<sup>3</sup>

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de DRGE são a obesidade, a história familiar de DRGE num familiar de 1º grau, o alcoolismo, o sexo masculino e a idade avançada (> 50 anos).<sup>3</sup> A atividade física regular parece ter um papel protetor, exceto se realizada no período pós-prandial.<sup>2, 3</sup>

A obesidade representa um risco 1,73 vezes superior de sintomas de refluxo reportados pelo menos uma vez por semana.<sup>5</sup> O aumento do IMC (Índice de Massa Corporal) proporciona maior pressão intra-abdominal, facilitando o desenvolvimento de hérnia do hiato esofágico e a ocorrência de relaxamentos transitórios do EEI.<sup>1, 5, 28</sup> Além disso, o próprio epitélio esofágico distal dos doentes obesos apresenta uma permeabilidade aumentada e, assim, menor resistência ao ácido, tornando a mucosa mais vulnerável às consequências do refluxo.<sup>5</sup>

A contribuição da terapêutica de erradicação da bactéria *Helicobacter pylori* no risco de complicações da DRGE (por teoricamente restaurar a normal secreção de ácido gástrico e reverter a atrofia e hipocloridria provocadas pela gastrite crónica por *H. pylori*)<sup>5, 6, 8</sup> ainda não foi totalmente comprovada em ensaios clínicos.<sup>5</sup> No doente com sintomas de refluxo, apenas se justifica pesquisar esta bactéria perante doença ulcerosa péptica concomitante.<sup>3</sup>

### 1.3) Apresentação Clínica

Os sintomas primordiais da DRGE são a pirose e a regurgitação ácida.<sup>2-5</sup>

A pirose é o sintoma mais específico, definindo-se como uma sensação de queimadura ou desconforto retrosternal<sup>3</sup> que surge 30-60 minutos após as refeições<sup>1</sup> (sobretudo se abundantes e/ou gordurosas) ou após a ingestão de alimentos condimentados, bebidas

gaseificadas, citrinos (com elevada acidez) ou ainda chocolate, café ou álcool (que diminuem a pressão do EEI).<sup>1, 3, 4, 27</sup>

As refeições copiosas contribuem para atrasar o esvaziamento gástrico.<sup>3, 4</sup> A prática de exercício físico vigoroso ou a posição de decúbito dorsal ou lateral<sup>27</sup> após as refeições também contribuem para exacerbar este sintoma.<sup>1, 2</sup>

Os doentes descrevem geralmente esta sensação a alastrar ao longo do tórax, podendo irradiar para a região cervical, orofaringe e, ocasionalmente, para o dorso, com alívio perante a toma de medicação antiácida ou ingestão de água.<sup>1, 3, 27</sup> Pode, por vezes, acompanhar-se de sabor amargo ou azedo na orofaringe, independentemente da regurgitação ácida.<sup>2</sup>

A regurgitação ácida consiste essencialmente no fluxo retrógrado de conteúdo gástrico em direção à boca ou hipofaringe, sem esforço, frequentemente acompanhado por sabor ácido ou amargo e por sialorreia (por reflexo vagal).<sup>1, 3, 4</sup>

No estudo de todos os doentes com suspeita de DRGE, devem ser explorados sintomas de alarme que traduzam maior gravidade da doença ou malignidade subjacente, pois a sua presença constitui indicação para EDA.<sup>2, 4, 9</sup>

Os principais sintomas de alarme incluem: disfagia de início recente ou odinofagia (que podem indicar estenose ou ulceração, eventualmente de causa maligna); anemia; hemorragia gastrointestinal (melenas ou hematemeses); anorexia; vômitos persistentes; perda ponderal involuntária  $\geq 5\%$ ; história familiar de neoplasia esofagogástrica e idade  $> 45$  anos.<sup>1, 2, 5, 12</sup>

Além disso, a abordagem dos doentes com sintomas de refluxo implica ainda ter em atenção as diferentes manifestações clínicas possíveis de âmbito extraesofágico,<sup>4, 7, 29</sup> como por exemplo: dor torácica (descrita como “angina-like”)<sup>12</sup> ou epigástrica<sup>17</sup>; disgeusia; disfonia; sensação de globo faríngeo; tosse crónica; náuseas; erosões dentárias; halitose ou apneia do sono.<sup>1-6, 12</sup> A acidificação esofágica pode ainda provocar broncoespasmo e contribuir para uma exacerbação de asma brônquica subjacente, com dispneia, tosse e sibilos.<sup>2, 29</sup>

É, contudo, incomum que estes sintomas extraesofágicos se apresentem isoladamente na DRGE inicial<sup>5</sup> e, além disso, pela sua baixa sensibilidade e especificidade, a sua presença ou resposta aos IBP não são critérios que permitam aferir o diagnóstico de DRGE.<sup>4</sup>

Existem ainda condições clínicas cuja associação à DRGE ainda não está estabelecida, como por exemplo faringite, sinusite crónica, fibrose pulmonar idiopática e otite média aguda recorrente.<sup>3, 26</sup>

Convém notar que apenas 20%-40% dos doentes com pirose obterão diagnóstico de DRGE.<sup>1</sup> Associadamente, a frequência e severidade dos sintomas clássicos da doença não se correlacionam necessariamente com o grau e extensão da lesão esofágica.<sup>2, 9, 27</sup>

O nexos causal entre a presença de sintomas maior e a comprovação diagnóstica de esofagite péptica pode ser complexo de estabelecer, pela relativa baixa sensibilidade (30%-76%) e especificidade (62%-96%) destes sintomas para aferir o diagnóstico.<sup>3, 4, 6</sup>

De outra perspetiva, apenas uma pequena percentagem dos casos de DRGE são traduzidos em sintomatologia clínica, levantando ainda mais desafios diagnósticos.<sup>2</sup>

A manifestação dos sintomas pelo doente, bem como a perceção da sua gravidade, dependem sobremaneira de vários aspetos (desde logo do seu estado cognitivo e contexto clínico global), mas também do número de episódios de refluxo, da sua extensão proximal e do seu grau de acidez, pelo que as diversas apresentações fenotípicas possíveis da DRGE devem ser tidas em consideração.<sup>4, 25</sup>

#### 1.4) Diagnóstico

O primeiro passo na abordagem diagnóstica da DRGE consiste numa adequada história clínica.<sup>1</sup> A anamnese deve ser completa, realçando a presença dos sintomas clássicos da doença, manifestações extraesofágicas e eventuais sinais de alarme, supramencionados.<sup>1, 2</sup> Para cada sintoma, deve caracterizar-se a sua duração, intensidade, relação com as atividades diárias e impacto na qualidade de vida do doente.<sup>1, 2, 25, 26</sup>

Os principais diagnósticos diferenciais da DRGE incluem, desde logo, a doença arterial coronária, uma vez que a DRGE causa dor retrosternal, por vezes indistinguível da dor de origem cardíaca, que requer necessariamente exclusão.<sup>1, 3, 4, 10, 12</sup>

Posteriormente, importa considerar: perturbações da motilidade esofágica; cancro do esófago/estômago; doença ulcerosa péptica; patologia biliar; hérnia de hiato paraesofágica; alergias alimentares; esofagite cáustica, eosinofílica, infecciosa ou medicamentosa; síndrome

de Zollinger-Ellison; patologia psiquiátrica e dispepsia funcional.<sup>1-4, 6, 27</sup> Perante tosse crónica e disfonia, coloca-se a suspeita de laringite posterior.<sup>3, 27</sup>

Genericamente, a DRGE é diagnosticada pela clínica dos doentes (sobretudo perante os sintomas típicos) e resposta à terapêutica de supressão ácida, coadjuvadas em certos casos por EDA e pHmetria.<sup>2-4, 9, 26</sup>

O doente com sintomas típicos, sem sinais de alarme, deve proceder a uma prova terapêutica empírica com IBP 1 toma diária, em jejum, durante 8 semanas.<sup>1, 4</sup> Demonstrou-se que a prescrição empírica de esomeprazol, comparada à realização de EDA, apresenta a mesma eficiência e maior custo-efetividade, reduzindo o número de EDA realizadas em excesso.<sup>12</sup>

Esta estratégia é amplamente aceite como estratégia inicial<sup>12</sup>, mesmo considerando a desvantagem da sua baixa especificidade, pois é capaz de positivar, em média, em 69% dos doentes com esofagite erosiva, 49% dos doentes com DRGE não erosiva e mesmo em 35% dos doentes com EDA e pHmetria normais.<sup>25</sup>

Caso exista um alívio franco dos sintomas após 4-8 semanas de tratamento, excluídos sinais ou sintomas de alarme, é feito o diagnóstico presuntivo de DRGE e não é necessária mais nenhuma etapa diagnóstica,<sup>2</sup> podendo iniciar-se uma tentativa de descontinuação dos IBP.<sup>4</sup>

Se tal não suceder, ou se os sintomas persistirem ou agravarem durante o tratamento médico ou se recidivarem após a sua suspensão, bem como na presença de sinais de alarme<sup>26</sup> ou fatores de risco para complicações, deve-se avançar para uma EDA.<sup>1, 4, 5, 12, 25</sup>

Embora não seja efetuada em primeira linha como rotina perante sintomas típicos isolados,<sup>1, 3, 5, 9, 12</sup> a EDA com biópsias é o exame auxiliar de diagnóstico com maior especificidade no diagnóstico diferencial da DRGE com esofagite eosinofílica ou infecciosa e na avaliação da evolução da DRGE e suas possíveis complicações, como esofagite erosiva (*hallmark* endoscópico da DRGE), úlcera/estenose péptica, EB ou AC.<sup>2-5, 7, 15, 25</sup>

A EDA apresenta diversas vantagens, pela sua disponibilidade, relativa segurança, capacidade de visualização direta da mucosa esofágica e possibilidade de efetuar biópsias e procedimentos terapêuticos endoscópicos.<sup>2, 5</sup>

Este exame é essencial na distinção dos subtipos de DRGE, erosiva e não erosiva,<sup>3, 26, 29</sup> que assenta sobretudo na presença/ausência, respetivamente, de lesões da mucosa evidentes à EDA, como erosões, ulcerações, estenoses pépticas ou EB, além do restante quadro sintomático.<sup>3, 9, 24</sup> Estes achados endoscópicos apresentam uma especificidade diagnóstica de até 95%.<sup>9</sup>

A DRGE não erosiva (70% dos casos)<sup>12</sup> apresenta uma menor resposta sintomática ao IBP (50-60% vs. 70-80%,  $p < 0,001$ ),<sup>3, 4</sup> pelo que a EDA deve ser efetuada pelo menos 2-4 semanas após cessação da medicação.<sup>4</sup>

A colheita de biópsias endoscópicas perante DRGE não erosiva para diagnóstico específico de DRGE não é recomendada como rotina pela DGS<sup>26</sup> (Direção-Geral da Saúde), estando reservada para as seguintes indicações, para exclusão de etiologia infecciosa ou maligna: imunodepressão; esofagite com extensão proximal; presença de massa ou estenose esofágicas sugestivas de malignidade; presença de úlceras irregulares ou profundas.<sup>26</sup>

Na análise dos achados endoscópicos aplica-se a Classificação de Los Angeles,<sup>26</sup> que classifica a severidade da inflamação provocada pela DRGE erosiva.<sup>2, 12, 29</sup> Consiste numa escala ordenada de A-D, de gravidade crescente, baseada no número, localização, dimensão e severidade das erosões do esófago distal,<sup>2, 3, 5</sup> parâmetros relacionados com a extensão proximal do ácido gástrico.<sup>9, 29</sup>

Nesta classificação, o grau A corresponde a erosões na mucosa com menos de 5 mm de extensão e pode estar presente em 5-7% de indivíduos normais.<sup>4, 5, 12</sup> No grau B existe uma ou mais erosões descontínuas na mucosa  $\geq 5$  mm, sendo critério diagnóstico de DRGE na presença de sintomas típicos e resposta positiva a IBP.<sup>4, 12</sup>

O grau C corresponde a erosões contínuas entre pregas da mucosa que envolvem menos de 75% da circunferência luminal, enquanto o grau D está reservado para situações em que as erosões da mucosa envolvem pelo menos 75% da circunferência do lúmen.<sup>12</sup>

Nos graus C e D é obrigatória a terapêutica médica com IBP, sendo que geralmente a taxa de cicatrização é inferior face aos graus A e B.<sup>3</sup> Além disso, estes casos requerem EDA de reavaliação para garantir a cicatrização da mucosa e eventualmente detetar EB subjacente.<sup>4</sup>

A documentação endoscópica de esofagite de alto grau (C/D na classificação de Los Angeles), EB (com > 2 cm de metaplasia intestinal) ou estenose péptica tem evidência suficiente para afirmar o diagnóstico de DRGE, obviando a pHmetria.<sup>4, 25</sup>

Nos doentes com sintomatologia clínica persistente, sem resposta ao IBP empírico e sem achados patológicos na EDA, o próximo passo diagnóstico consiste na monitorização ambulatória do pH esofágico.<sup>1, 3, 5, 12, 25</sup> Doentes candidatos a cirurgia antirrefluxo ou com recidiva dos sintomas após cirurgia antirrefluxo devem também realizar este exame.<sup>1, 12, 26</sup>

A presença de manifestações extraesofágicas isoladas persistentes, sem sintomas maior de DRGE, é também indicação para pHmetria esofágica, neste caso antes de iniciar medicação.<sup>4, 26</sup>

A pHmetria permite determinar objetivamente o número de eventos de refluxo, a sua duração e extensão proximal, com correlação constante com os sintomas do doente, o que é particularmente útil nos doentes com sintomatologia típica e EDA normal.<sup>1-5, 25</sup> Permite também analisar variações dinâmicas do pH intraluminal e relacioná-las, por exemplo, com as mudanças de posição do doente.<sup>1</sup>

O dispositivo que regista o pH (cateter por via nasal ou cápsula sem fios) fica alojado próximo do bordo proximal do EEI, sendo os dados recolhidos durante normalmente 24-48h.<sup>1, 2, 4</sup>

O Consenso de Lyon<sup>25</sup> propõe como indicadores patológicos sugestivos um tempo de exposição ácida (*cut-off* de pH<4) na pHmetria superior a 6% e a ocorrência de mais de 80 eventos de refluxo em 24h.

A acuidade diagnóstica deste exame aumenta com a associação da impedância intraluminal da mucosa esofágica (impedância-pHmetria de 24h), que permite identificar o conteúdo de refluxo gástrico, independentemente do seu pH.<sup>2-4, 25</sup>

A impedância-pHmetria de 24h tem uma importante utilidade na suspeita de refluxo não ácido (sobretudo após EDA e pHmetria normais), que se estima ter relação com a persistência de sintomas refratários aos IBP.<sup>4, 25, 26</sup> Este exame pode ser realizado em doentes que estejam ou não sob terapêutica com IBP.<sup>4, 26</sup>

Outro exame complementar disponível é a manometria esofágica de alta resolução, útil perante DRGE refratária com EDA e pHmetria normais<sup>4</sup> e para esclarecimento de disfagia na ausência de lesões endoscópicas.<sup>26</sup>

Fornece informações acerca da motilidade esofágica, da amplitude das contrações peristálticas e da função e localização do EEI, auxiliando a distinção entre DRGE e patologias motoras esofágicas, nomeadamente acalásia, esclerodermia ou espasmo esofágico difuso.<sup>1, 3</sup>

Este exame pode também ser empregue no ajuste terapêutico da DRGE e na avaliação de doentes propostos para cirurgia antirrefluxo,<sup>1, 3, 26</sup> enfatizando a importância do diagnóstico diferencial com acalásia, em que a cirurgia poderia resultar em agravamento da sintomatologia disfágica.<sup>4</sup>

Por último, a fluoroscopia com bário tem pouca utilidade diagnóstica, não sendo recomendada como exame de rotina.<sup>2-4</sup>

#### 1.5) Complicações

Na ausência do tratamento adequado, a DRGE evolui e pode desencadear complicações sérias, como esofagite erosiva, úlcera esofágica, estenose péptica, EB e ACE.<sup>1, 2, 8</sup>

As complicações da DRGE podem também surgir como eventos agudos, por hemorragia digestiva alta,<sup>2, 27</sup> pneumonia de aspiração, perfuração esofágica, rejeição de transplante pulmonar e ainda complicações iatrogénicas em procedimentos cirúrgicos ou dilatações esofágicas.<sup>3, 5, 27</sup> Em termos de severidade, a inflamação esofágica pode variar largamente, desde casos ligeiros até erosões extensas da mucosa, ulceração e estenose do lúmen.<sup>2</sup>

A perpetuação do fenómeno inflamatório pela exposição recorrente ao ácido gástrico origina processos cicatriciais locais (predominantemente na JEG) que desencadeiam estenoses pépticas progressivas, traduzidas clinicamente por disfagia progressiva para sólidos e impactação alimentar.<sup>1-3</sup> O seu tratamento consiste em dilatação por via endoscópica e IBP para prevenção da recorrência.<sup>3</sup>

A principal preocupação reside na possível evolução maligna, nomeadamente sob a forma de EB e, seguidamente, ACE.<sup>1, 11, 27</sup> Por ser uma condição pré-neoplásica, o EB requer uma



vigilância endoscópica regular, na tentativa de prevenir e/ou detetar precocemente o surgimento de displasia e ACE.<sup>5, 17, 18</sup> Este tópico será abordado mais detalhadamente nas secções 2 e 3.

#### 1.6) Terapêutica

O tratamento da DRGE procura essencialmente providenciar alívio sintomático ao doente (melhorando a sua qualidade de vida), cicatrizar as lesões esofágicas e prevenir a recorrência e as complicações futuras da doença.<sup>1, 2, 5</sup> As estratégias terapêuticas possíveis incluem medidas gerais, farmacoterapia e cirurgia.<sup>4, 5, 26</sup>

A primeira linha para todos os doentes consiste em modificações do estilo de vida,<sup>12</sup> através de medidas como a elevação da cabeceira da cama, perda ponderal, abstinência do consumo de álcool e tabaco e evicção do decúbito pós-prandial, assim como do consumo de alimentos desencadeantes dos sintomas<sup>1, 4, 5</sup> e da toma de AINE, dado o seu efeito lesivo nos mecanismos fisiológicos antirrefluxo da mucosa esofágica.<sup>2</sup>

A perda ponderal recomendada é de 10% do peso corporal,<sup>12</sup> especialmente perante excesso de peso, não existindo benefício comprovado nos doentes com DRGE e IMC normal.<sup>2, 4</sup>

O início da terapêutica farmacológica está dependente da frequência e severidade dos sintomas e assenta sobretudo em inibidores da secreção ácida, com particular destaque para os IBP.<sup>12, 26</sup> Outras opções menos utilizadas são os bloqueadores dos recetores de histamina tipo 2 e os bloqueadores de ácido competitivos com potássio.<sup>4, 5</sup>

Os agentes antiácidos (bicarbonato de sódio, hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, carbonato de cálcio) podem também ser utilizados para neutralizar a acidez gástrica, embora não diminuam a secreção ácida e aliviem apenas transitoriamente o quadro clínico durante 30-60 minutos.<sup>1, 2, 5, 12</sup>

A sua eficácia aumenta quando combinados com alginatos, que atuam como uma barreira antirrefluxo.<sup>1, 5, 29</sup> O sucralfato é uma boa opção para alívio sintomático na gravidez.<sup>4</sup>

Embora a maioria dos doentes com DRGE não apresente níveis exagerados de secreção ácida gástrica, a sua inibição é a principal estratégia terapêutica médica, para reduzir o

contacto excessivo do material ácido com o esófago e compensar a clearance esofágica diminuída.<sup>2, 5</sup>

Os IBP e os bloqueadores de ácido competitivos com potássio (estes apenas aprovados para uso clínico na Coreia do Sul e Japão)<sup>5, 29</sup> inibem a bomba de prótons H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase por ligação covalente ou inibição reversível, respetivamente.<sup>5, 12</sup>

Os IBP são atualmente o esteio do tratamento médico da DRGE,<sup>1, 26</sup> por garantirem uma inibição potente da secreção ácida, diminuindo consequentemente a quantidade de ácido gástrico libertada das células parietais para o lúmen gástrico.<sup>1, 2, 5, 12</sup>

Na ausência de contraindicação, estes fármacos são primeira linha no caso de esofagite severa (grau C/D de Los Angeles) ou doença complicada,<sup>12</sup> por serem os mais eficazes no controlo sintomático continuado, na indução e manutenção da cicatrização da mucosa e ainda na prevenção da recorrência de estenose péptica.<sup>1-4, 12</sup>

Podem ainda estar indicados no tratamento dos sintomas atípicos, em caso de resposta positiva à terapêutica empírica inicial.<sup>5</sup> No entanto, não interferem na pressão basal do EEI nem na frequência dos episódios de relaxamento transitório do EEI.<sup>1</sup>

Existem 6 IBP disponíveis (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e dexlansoprazol).<sup>1, 4</sup> Quanto à sua posologia, devem ser tomados 30 a 60 minutos antes das refeições.<sup>1</sup>

Geralmente inicia-se o tratamento com uma toma única diária, eficaz nos casos de esofagite não erosiva ou ligeira (grau A/B da classificação de Los Angeles).<sup>12</sup> O tratamento normalmente é mantido durante pelo menos 8 semanas.<sup>9, 12</sup> Em doentes obesos ou com esofagite severa (graus C/D) preconiza-se uma dose dupla diária inicial.<sup>12</sup>

Após a cessação terapêutica, é rara a remissão total dos sintomas, sendo geralmente necessária terapêutica de manutenção.<sup>2, 4, 5</sup> A taxa de recorrência estimada é de 66% na DRGE não erosiva e quase 100% na esofagite erosiva grau C de Los Angeles,<sup>4</sup> ocorrendo aproximadamente 80% no primeiro ano de descontinuação, em relação direta com a gravidade inicial da esofagite.<sup>1, 5</sup>

A terapêutica de manutenção com IBP *ad aeternum* para conservação da cicatrização em contexto de DRGE deve ser administrada em doentes com complicações da doença, como estenose péptica ou EB.<sup>4, 12</sup>

Nos restantes casos, se existir uma boa resposta sintomática com IBP, deve iniciar-se a descontinuação da medicação.<sup>26</sup> Em caso de recorrência, deve optar-se pelo seu uso *on-demand* (dependente da sintomatologia).<sup>3, 4</sup>

É recomendado que o tratamento de manutenção da DRGE com IBP se faça na menor dose terapêutica eficaz, vigiando-se regularmente a ocorrência de efeitos secundários.<sup>1, 2, 4</sup> Após a cessação terapêutica, recomenda-se proceder a EDA de *follow-up* nos casos de esofagite severa para avaliar a cicatrização da mucosa.<sup>3</sup>

Os antagonistas dos recetores H<sub>2</sub> (ex: ranitidina, famotidina, nizatidina, cimetidina) atuam nas células parietais gástricas diminuindo a secreção ácida estimulada pela histamina e, conseqüentemente, o *output* de pepsina.<sup>1, 2</sup> Apresentam um início de ação mais tardio (2h) mas uma duração de ação mais prolongada (até 10h).<sup>12</sup>

Podem ser usados na profilaxia do refluxo pós-prandial, mas a sua taquifilaxia<sup>1, 26</sup> e menor eficácia face aos IBP (por não serem capazes de suprimir a secreção ácida estimulada pela gastrina e pela acetilcolina) limitam a sua utilização.<sup>1, 5</sup> São particularmente ineficazes no caso de esofagite erosiva moderada/severa.<sup>12</sup>

Em doentes refratários à monoterapia com IBP em dose dupla diária, existe alguma evidência acerca da eficácia da toma adicional de um antagonista H<sub>2</sub> para melhorar o controlo do pH e aliviar os sintomas noturnos se existir refluxo ácido noturno documentado na pHmetria.<sup>1, 2, 4</sup>

Os agentes procinéticos (ex: metoclopramida) não têm utilidade no tratamento da DRGE com atraso de esvaziamento gástrico nem em monoterapia, nem como adjuvante,<sup>2, 5</sup> exceto se evidência objetiva de gastroparesia.<sup>4</sup>

Quanto ao tratamento cirúrgico da DRGE, necessário em 10% dos casos, a principal opção é a funduplicatura de Nissen (completa), que aumenta a pressão do EEI e reduz o tempo de exposição esofágica ao ácido, fornecendo melhoria sintomática em até 90% dos doentes.<sup>4, 12</sup>

As técnicas de funduplicatura parciais (Toupet e Dor), comparadas à cirurgia de Nissen, apresentam menos complicações pós-operatórias e o mesmo alívio sintomático, mas resultam numa maior taxa de recorrência da DRGE.<sup>4</sup>

As principais indicações cirúrgicas são: sintomas severos, intolerância aos IBP, esofagite péptica severa (sobretudo se associada a estenose esofágica) ou resistente ao tratamento médico, hérnia hiatal com necessidade de correção cirúrgica, ACE ou displasia de alto grau, hemorragia clinicamente importante ou lesão pulmonar (bronquiectasias ou pneumonia) decorrente de aspiração pulmonar recorrente.<sup>3-5, 26</sup>

Os melhores candidatos são doentes jovens, com boa resposta aos IBP ou com alterações na pHmetria.<sup>2-4</sup> Por outro lado, doentes refratários aos IBP apresentam baixa probabilidade de melhoria com a cirurgia.<sup>1, 2</sup>

A intervenção cirúrgica deve reservar-se para casos selecionados, pois os seus benefícios a longo prazo são apenas ligeiramente superiores aos do tratamento médico (remissão sintomática a 5 anos de 92% com IBP e 85% com cirurgia),<sup>5</sup> com mais complicações pós-operatórias (disfagia e dispepsia) e mortalidade.<sup>2</sup>

Efetivamente, a taxa de recorrência sintomática após funduplicatura é de 17,7%<sup>4</sup> e aproximadamente 5-10% dos doentes submetidos a cirurgia irá necessitar de a repetir no futuro (sobretudo perante disfagia ou distúrbios da motilidade esofágica prévios).<sup>4, 12</sup> Por este motivo, caso se pondere cirurgia, deve sempre proceder-se a pHmetria e manometria esofágica no período pré-operatório.<sup>1, 3</sup>

No tratamento dos sintomas extraesofágicos isolados em doentes resistentes ao IBP,<sup>3</sup> a cirurgia não tem indicação.

A MSA (*magnetic sphincter augmentation*) e a TIF (*transoral incisionless fundoplication*) são técnicas alternativas recentes<sup>1, 5, 12</sup> e são opções na ausência de esofagite erosiva grave ou hérnia hiatal > 2 cm.<sup>4</sup>

A primeira parece ter utilidade no tratamento da DRGE após cirurgias bariátricas que impedem a funduplicatura padrão, mas apresenta, contudo, a desvantagem de impossibilitar futuramente a realização de ressonância magnética.<sup>4</sup>

Por tudo isto, a abordagem da DRGE implica geralmente um envolvimento multidisciplinar e individualizado do doente, procurando atender à sua idade, comorbilidades, severidade dos sintomas, achados endoscópicos e potenciais efeitos adversos da terapêutica.<sup>4, 5, 12</sup>

## SECÇÃO 2) ESÓFAGO DE BARRETT

### 2.1) Definição e Epidemiologia

Os indivíduos com refluxo ácido de longa duração e/ou manifestações de severidade avançada da DRGE (ulcerações esofágicas, estenose péptica, hemorragia ou esofagite erosiva) têm risco elevado de desenvolver EB, definido histologicamente pela metaplasia intestinal do epitélio esofágico.<sup>2, 12, 13, 30</sup>

O epitélio pavimentoso estratificado do esófago distal é substituído por epitélio cilíndrico com células caliciformes produtoras de muco, típicas da mucosa intestinal, como consequência do contacto excessivo e repetido com ácido gástrico.<sup>1-3, 17, 31</sup> A transformação ocorre, dado que as células intestinais são mais resistentes ao ácido face ao epitélio pavimentoso da JEG.<sup>1, 28</sup>

As alterações epiteliais vão-se desenvolvendo com uma extensão proximal progressiva a partir da JEG, com potencial de progredir para ACE, pelo que o EB constitui uma importante condição pré-maligna.<sup>2, 3, 7, 17, 32</sup>

A prevalência média do EB na população adulta europeia é de 1-2%,<sup>14, 22, 30</sup> e de 5-15% nos doentes com DRGE.<sup>9, 11</sup>

No total de doentes com sintomas de DRGE sujeitos a EDA, identifica-se displasia em 1,7% dos casos e ACE em 0,1%.<sup>11</sup> Verificou-se ainda que, perante a confirmação histológica de EB, é detetada displasia em 13,9% dos casos (80,7% de baixo grau) e ACE em 1,2%.<sup>11</sup>

O sexo feminino apresenta uma prevalência de EB 70% inferior à do sexo masculino (1,29% vs. 4,66%, respetivamente) e uma progressão para displasia de alto grau e ACE 60% inferior (0,62% vs. 1,54%, respetivamente).<sup>33</sup>

O EB e a progressão para ACE podem frequentemente surgir de modo assintomático,<sup>3, 5, 17</sup> permitindo que muitos casos de ACE se apresentem *ab initio* num estágio avançado, com mau prognóstico e baixa taxa de sobrevivência aos 5 anos.<sup>5, 14</sup>

## 2.2) Fatores de Risco

Doentes com esofagite erosiva detêm um risco 5 vezes superior de EB.<sup>12</sup> Outros fatores de risco são: idade  $\geq 50$  anos, sexo masculino, raça caucasiana, antecedentes de EB ou ACE em familiar de primeiro grau, obesidade central e hérnia do hiato esofágico.<sup>3, 7, 9, 23</sup>

Identificam-se antecedentes familiares de EB ou ACE em cerca de 7% dos casos, correspondendo a um risco 28% superior para estas complicações.<sup>16</sup> A obesidade central representa um risco 1,87 vezes superior de esofagite erosiva e 1,98 vezes superior de EB.<sup>5</sup>

O risco de EB aumenta também com o tabagismo<sup>28</sup> e com a visualização de alterações displásicas de baixo/alto grau ou lesão epitelial extensa na avaliação endoscópica.<sup>3, 14, 16</sup> O alcoolismo não foi associado a risco acrescido de malignização.<sup>16</sup>

## 2.3) Diagnóstico

Atualmente não está recomendada a realização por rotina de EDA para *screening* do EB em todos os doentes com DRGE, pela falta de evidência acerca da sua eficácia na redução da incidência e mortalidade do ACE<sup>3, 7, 14, 17, 23</sup> e também pelo risco de viés de antecipação diagnóstica (*lead time bias*).<sup>14</sup> Além disso, considerando a elevada prevalência da DRGE no mundo ocidental<sup>12</sup> e a existência de muitos indivíduos assintomáticos,<sup>9, 31</sup> tal seria difícil de executar.

No entanto, as principais Sociedades Internacionais de Gastrenterologia, à exceção da ESGE<sup>7</sup> (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*), recomendam o *screening* de EB através de EDA em doentes com DRGE de evolução crónica ( $\geq 5$  anos) e fatores de risco.<sup>4, 7, 16, 23, 31</sup>

No entanto, as várias *Guidelines* diferem no número de fatores de risco considerados para a recomendação de *screening* de EB: o ACG (*American College of Gastroenterology*) indica um limite de pelo menos 2 fatores de risco; o BSG (*British Society of Gastroenterology*) considera como limiar pelo menos 3 fatores de risco, podendo diminuir perante história de EB ou ACE num familiar de primeiro grau; por último, a ASGE (*American Society for Gastrointestinal Endoscopy*) recomenda EDA de *screening* na população de risco moderado ou elevado (moderado se DRGE e  $\geq 1$  fator de risco e elevado perante história familiar de EB ou ACE, independentemente do diagnóstico de DRGE).<sup>2, 3, 8</sup>

Segundo a ESGE, o ACG e a ASG, o diagnóstico definitivo do EB requer biópsia esofágica e efetua-se perante a comprovação histopatológica de epitélio cilíndrico no esófago distal numa extensão mínima de 1 cm (no sentido longitudinal ou circular), conjuntamente com metaplasia especializada do tipo intestinal, pela presença de células caliciformes.<sup>7, 9, 11, 17, 23, 31</sup>

Este aspeto da obrigatoriedade de visualização de células *goblet* na amostra esofágica é controverso entre as várias Sociedades Internacionais.<sup>13</sup> A ASG, a ACG e a ESGE recomendam esta comprovação, dado o risco acrescido de malignidade anual conferido por estas células (0.38% vs 0.07% na sua ausência).<sup>13</sup>

Pelo contrário, a BSG advoga que tal não é um pré-requisito diagnóstico, pois iria deixar casos com potencial maligno por identificar e incluir nos protocolos de seguimento, na teoria de que uma EDA com menos de 8 biópsias não permite excluir suficientemente a existência de células caliciformes, sobretudo nos doentes com EB de curta extensão.<sup>13, 16</sup>

A probabilidade de identificar células caliciformes em 8 amostras de EB de segmento longo é de 67,9%, mas, com apenas 4 amostras, de somente 34,7%.<sup>16, 31</sup>

No exame histopatológico, é possível classificar-se o EB como de curta ou longa extensão: curta se  $\geq 1$  cm e  $< 3$  cm; longa quando é  $\geq 3$  cm.<sup>13, 31</sup> A prevalência de EB em curta e longa extensão em doentes com sintomas de refluxo é de 13,9% e de 0,3%, respetivamente.<sup>11</sup>

Esta divisão tem importância clínica, que reside na associação do risco de malignização com a extensão da metaplasia esofágica, no sentido longitudinal ou circunferencial, segundo os critérios de Praga.<sup>17</sup>

O grau de displasia é também preditor do risco de progressão e a sua estratificação segue a classificação de Viena, com 5 níveis (negativo para displasia; indefinido para displasia; displasia não invasiva de baixo grau; displasia não invasiva de alto grau e neoplasia invasiva).<sup>31, 34</sup>

A ecoendoscopia é reservada sobretudo para o estadiamento do ACE localmente avançado, uma vez que, segundo a ASGE,<sup>14</sup> nos casos de displasia ou ACE inicial, é dada preferência às técnicas de ressecção endoscópica na distinção entre invasão mucosa ou submucosa.<sup>14</sup>



Na última década, têm surgido métodos alternativos à EDA com sedação, menos dispendiosos e invasivos, para o diagnóstico de EB.<sup>13, 14, 17</sup> Incluem a EDA transnasal e técnicas como endoscopia por cápsula esofágica, endomicroscopia com cápsula ancorada e dispositivo eletrônico nasal.<sup>13, 14, 17</sup>

A EDA transnasal com anestesia tópica nasal tem uma eficácia e segurança razoáveis, maior custo-efetividade e melhor adesão por parte do doente, apresentando, todavia, pior acuidade na execução de biópsias face à EDA padrão, o que dificulta a interpretação da displasia e limita o seu uso.<sup>13, 16</sup>

A citologia esfoliativa do esófago permite obter amostras histológicas da mucosa esofágica de forma minimamente invasiva e bem tolerada, para posterior análise citológica ou imuno-histoquímica com marcadores de DNA metilado, como o TFF3 (Biomarcador Fator Trevo 3), útil na distinção entre metaplasia intestinal esofágica e epitélio cilíndrico gástrico).<sup>13, 17, 31</sup>

#### 2.4) Complicações

O ACE representa a complicação potencialmente mais grave da DRGE e a sexta causa de morte por neoplasia.<sup>35</sup> A sua incidência tem aumentado vertiginosamente nas últimas três décadas, paralelamente à DRGE, refletindo-se conseqüentemente num aumento de mortalidade.<sup>5, 14, 15, 17, 32</sup>

Apesar do pico de incidência de ACE acontecer na 6ª década de vida,<sup>16</sup> este aumento tem sido notado mesmo em doentes com menos de 50 anos de idade.<sup>5</sup>

A sobrevida média a 5 anos dos doentes diagnosticados com ACE é de apenas 18%, diminuindo para menos de 5% perante doença metastática síncrona ao diagnóstico, pelo que o prognóstico dos doentes está fortemente correlacionado com o estadiamento do tumor ao diagnóstico.<sup>14, 15</sup> Adicionalmente, estima-se que metade dos indivíduos recém-diagnosticados com ACE morram no primeiro ano após o diagnóstico.<sup>23</sup>

O EB confere um risco 30-40 vezes superior de evolução para ACE, em comparação com a população geral.<sup>11, 12, 36</sup>

O diagnóstico de EB, previamente à ocorrência de ACE, associa-se à redução de mortalidade, uma vez que a sua vigilância subsequente aumenta a probabilidade de detetar ACE em

estádio inicial (probabilidade 2-5 vezes superior), sobretudo antes da invasão da submucosa, momento em que aumenta a probabilidade de metastização linfática.<sup>7, 14-16</sup>

O intuito preventivo assente na deteção precoce do EB e respetivo *follow-up* levou à recomendação por parte das Sociedades Internacionais de Gastrenterologia de vigiar com EDA regulares os doentes com EB (displásico ou não).<sup>2, 37</sup>

Ao identificar displasia (precursor de ACE) ou neoplasia em fase inicial, com melhor prognóstico, ainda suscetíveis a tratamento curativo (preferencialmente minimamente invasivo), contribui-se para prevenir a evolução neoplásica, com impacto favorável na sobrevida dos doentes.<sup>5, 7, 14, 15, 23</sup>

## 2.5) Terapêutica

O tratamento do EB varia em função dos diferentes graus de evolução da lesão, pelo que o tipo de abordagem deve ser adequado ao risco de evolução para ACE.<sup>13</sup>

Após o diagnóstico de EB, está indicada terapêutica diária com IBP como quimioprevenção.<sup>13</sup> Além disso, o tratamento pode ainda envolver procedimentos endoscópicos ou cirúrgicos, sendo que, destes, os mais usados são a ressecção endoscópica da mucosa, ablação da mucosa por radiofrequência, crioterapia, cirurgia antirrefluxo ou esofagectomia.<sup>3, 13</sup>

A determinação do grau de displasia implica confirmação por pelo menos um anatomopatologista especializado.<sup>7, 30, 38</sup> Segundo a ESGE,<sup>7</sup> a existência de lesões visíveis na EDA aferidas como displasia de baixo/alto grau, neoplasia inicial ou  $\geq 10$  cm é critério para encaminhar o doente para um centro especializado no tratamento de EB, onde são promovidas reuniões multidisciplinares.

Os doentes com displasia de baixo grau devem realizar EDA de *follow-up* num centro especializado num intervalo de 3-6 meses, a fim de avaliar a persistência da displasia e detetar uma eventual neoplasia síncrona.<sup>7, 38</sup>

Caso as EDA subsequentes mantenham o diagnóstico de displasia de baixo grau, deve sugerir-se ao doente o tratamento com ablação endoscópica, dado o risco de progressão para displasia de alto grau e ACE.<sup>7, 22</sup>

Em revisões sistemáticas recentes que compararam a eficácia e segurança da ablação por radiofrequência face ao *follow-up* endoscópico isolado na redução do risco de progressão da displasia de baixo grau para displasia de alto grau ou ACE, verificou-se que a ablação endoscópica permitiu taxas de progressão inferiores.<sup>22, 32, 38</sup> A técnica ablativa possibilitou ainda uma maior erradicação da displasia e metaplasia intestinal.<sup>22, 38</sup>

Por outro lado, considerando que 30% dos doentes com displasia de baixo grau numa única avaliação endoscópica acabam por não apresentar alterações displásicas nas EDA seguintes, recomenda-se que, caso existam duas EDA consecutivamente negativas para displasia, o mais racional seja a otimização da terapêutica médica, sem efetuar ablação endoscópica.<sup>3, 7, 22</sup>

Os doentes com displasia de alto grau apresentam um risco de 5-8%/ano de progressão para ACE.<sup>31, 38</sup> Nestes casos, anteriormente, o tratamento standard era a esofagectomia.<sup>15</sup> Segundo as orientações atuais, estes doentes devem realizar uma EDA de alta-definição num centro especializado, com ressecção endoscópica de todas as lesões visíveis e ablação por radiofrequência do EB residual.<sup>5, 7, 22, 30</sup>

Na suspeita de neoplasia inicial, a ressecção endoscópica permite avaliar a sua diferenciação, extensão em profundidade (mucosa/submucosa) e a presença de invasão linfovascular.<sup>38</sup> Nestes casos, a AGA<sup>38</sup> (*American Gastroenterological Association*) recomenda a repetição da EDA 6-8 semanas após a confirmação diagnóstica para identificar eventuais novas lesões a necessitar de ressecção.

Caso não se identifiquem alterações suspeitas na EDA, devem ser feitas biópsias aleatórias dos 4 quadrantes: se for confirmada displasia de alto grau, é recomendado avançar com ablação endoscópica por radiofrequência; caso contrário, a EDA deve ser repetida após 3 meses.<sup>7</sup>

Nos casos de EB com extensão  $\leq 5$  cm, quer a ressecção endoscópica radical, quer a ablação endoscópica por radiofrequência apresentam elevada eficácia na remissão da metaplasia intestinal e/ou displasia (100% e 96%, respetivamente).<sup>13</sup> Contudo, a primeira técnica está associada a complicações mais severas (24% vs. 0%, respetivamente) e maior necessidade de terapêutica.<sup>13</sup>

Assim, no caso de EB com displasia de alto grau e extensão  $\leq 5$  cm, devido à elevada probabilidade de progredir para ACE,<sup>20</sup> é aconselhado garantir a erradicação do epitélio displásico, sendo preferível a ablação endoscópica por radiofrequência após ressecção endoscópica focal, em lugar de sessões consecutivas de ressecção endoscópica, que se associam a mais complicações, nomeadamente perfuração ou estenose esofágica (14% vs. 88%), sobretudo no tratamento de lesões com mais de 5 cm de extensão.<sup>13, 38</sup>

As modalidades de terapêutica endoscópica para o EB envolvem técnicas de remoção de tecido (ressecção endoscópica da mucosa ou dissecação endoscópica da submucosa) e/ou técnicas de ablação (radiofrequência, coagulação árgon plasma, crioterapia e terapia fotodinâmica).<sup>23, 30, 38, 39</sup> As primeiras estão indicadas para lesões visíveis e as segundas para displasia sem lesão visível.<sup>38</sup>

Estas terapêuticas endoscópicas, dada a sua eficácia e menor taxa de complicações face à esofagectomia, têm sido recomendadas para o tratamento de EB com displasia de baixo grau,<sup>13</sup> embora sejam mais eficazes no tratamento da displasia de alto grau no EB ou com extensão  $\geq 10$  cm.<sup>13, 38</sup>

Comparando as técnicas de ressecção endoscópica (mucosa ou submucosa), a dissecação da submucosa apresenta níveis superiores de eficácia (ressecção histológica completa) face à ressecção mucosa (58% vs. 11,7%, respetivamente) e perfil de segurança semelhante.<sup>13</sup> Contudo, é considerada tecnicamente mais difícil e acarreta maior risco de complicações sérias, como perfuração ou hemorragia.<sup>7, 13</sup>

Assim, a ressecção endoscópica das lesões visíveis na mucosa é considerada a técnica de ressecção preferencial para o EB displásico,<sup>14, 38</sup> sendo a dissecação submucosa sobretudo indicada para remover lesões com componente luminal significativo ou suspeita de invasão submucosa.<sup>7</sup>

As terapêuticas ablativas (com energia térmica, fotoquímica ou radiofrequência) reduzem significativamente a progressão neoplásica anual (rácio de 1,37%/pacientes-ano) em comparação com alguns programas de vigilância endoscópica.<sup>13</sup>

A ablação com energia de radiofrequência é o procedimento preferencial, por ser minimamente invasivo e permitir uma erradicação mais eficaz do epitélio metaplásico,

reduzindo a progressão neoplásica e a taxa de recorrência da lesão (para 8% em 5 anos), com adequado perfil de segurança.<sup>5, 7, 13, 30, 38</sup>

Tendo em conta o risco de recorrência da displasia após ressecção das alterações visíveis na EDA (entre 30% em 3 anos a 15% em 5 anos), a ESGE sugere a erradicação completa do epitélio Barrett remanescente, preferencialmente por ablação por radiofrequência.<sup>7, 13, 18</sup>

A coagulação árgon plasma pode ser uma alternativa segura, eficaz e mais barata face à ablação endoscópica por radiofrequência, contudo ainda são necessários estudos para demonstrar a sua não inferioridade.<sup>13</sup> É usada para tratar pequenas ilhas de EB refratárias ao tratamento ablativo prévio por radiofrequência.<sup>13</sup>

A ablação endoscópica é efetuada em sessões consecutivas a cada 2-3 meses, até que seja comprovada a cicatrização completa do epitélio displásico através de EDA de alta-definição e/ou cromoendoscopia ótica.<sup>38</sup>

As EDA de vigilância após a ablação devem ser realizadas com biópsias e nos seguintes intervalos: 1 e 3 anos se diagnóstico prévio de displasia de baixo grau; 3, 6, 12 meses e anualmente em caso de displasia de alto grau ou ACE.<sup>38</sup>

A cirurgia antirrefluxo como opção de tratamento do EB permite a correção de defeitos anatómicos e da disfunção do EEI, mas não apresenta, no entanto, diferença estatisticamente significativa no capítulo da prevenção da progressão neoplásica.<sup>13, 31</sup> Além disso, mesmo após a cirurgia será necessário manter o IBP a longo prazo, assim como o seguimento endoscópico do EB.<sup>13</sup>

Recentemente, no estudo AsPECT,<sup>13</sup> foi abordada a possibilidade de profilaxia do ACE com a associação de IBP em altas doses com AAS. Neste estudo, a prescrição combinada de esomeprazol 40 mg duas vezes por dia e AAS 300 mg/dia diminuiu a mortalidade e melhorou o *outcome* oncológico (menor progressão para displasia de alto grau e ACE), quando comparada com esomeprazol isolado em baixa dose (20 mg id).<sup>13, 14, 23</sup>

Contudo, ainda não existem recomendações vigentes acerca da utilização combinada destes fármacos na redução da progressão neoplásica no EB.<sup>13, 16, 28, 31</sup>

## SECÇÃO 3) VIGILÂNCIA ENDOSCÓPICA

### 3.1) Recomendações de Vigilância

A evolução neoplásica de EB para ACE ocorre de modo relativamente previsível, entre vários estádios de progressão, desde metaplasia intestinal (sem displasia), displasia de baixo grau, displasia de alto grau, adenocarcinoma intramucoso e, finalmente, ACE invasivo.<sup>14, 22, 30</sup>

Deste modo, surgiu o ímpeto para a deteção precoce e *follow-up* do EB,<sup>14, 23</sup> sendo que as *Guidelines* mais recentes recomendam, após o diagnóstico confirmado de EB, a submissão dos doentes a um programa de vigilância endoscópica regular baseado na grau de displasia,<sup>15</sup> na perspetiva de identificar displasia ou adenocarcinoma em estado inicial.<sup>13-16, 19, 20</sup>

No âmbito do *follow-up* endoscópico do EB, existem, contudo, disparidades nos protocolos emanados pelas principais Sociedades Mundiais de Gastrenterologia (AGA, ACG, BSG e ESGE),<sup>13</sup> pela escassez de ensaios clínicos acerca das práticas de rastreio e seguimento do EB.<sup>14</sup>

Enquanto as 3 primeiras Sociedades baseiam a estratificação do risco e a definição dos intervalos de vigilância na presença e gravidade da displasia evidente na EDA,<sup>14</sup> a ESGE<sup>13</sup> considera como fator preponderante na definição da estratégia de seguimento do EB não displásico a extensão do segmento esofágico afetado.

Segundo a ESGE,<sup>7</sup> os doentes com metaplasia intestinal < 3 cm (curta extensão) devem efetuar EDA de vigilância a cada 5 anos.<sup>7, 13</sup> Nos casos de EB ≥ 3 cm e < 10 cm (longa extensão), o intervalo assinalado é de 3 anos.<sup>13</sup>

Caso a extensão da lesão esofágica ultrapasse os 10 cm, estes doentes devem ser encaminhados para um centro especializado no tratamento do EB, uma vez que apresentam um risco de progressão neoplásica comparável à dos doentes com displasia de baixo grau confirmada.<sup>7, 13</sup>

Por último, um doente com idade avançada (≥ 75 anos) sem evidência de displasia nas EDA anteriores pode ser excluído do programa de *follow-up* endoscópico.<sup>7</sup>

Segundo a ESGE,<sup>7</sup> perante metaplasia intestinal no esófago distal inferior a 1 cm não está recomendada a realização de biópsias aleatórias da mucosa, exceto perante a deteção de uma alteração visível no exame de imagem.<sup>7, 13</sup>

A ASGE e a ESGE consideram as taxas de incidência anual de ACE em doentes com EB não displásico e displasia de baixo grau (0,33% e 0,5%, respetivamente),<sup>32, 34</sup> relativamente baixas, assumindo uma perspetiva sobretudo focada na custo-efetividade da abordagem dos doentes com EB.<sup>7, 14, 38</sup>

Isto implica reduzir o número de EDA de vigilância efetuadas em doentes com baixo risco de progressão neoplásica, centrando a atenção nos casos de maior risco de malignização em centros especializados.<sup>7</sup>

Para avaliar a extensão da metaplasia intestinal com rigor, o relatório da EDA de seguimento deve indicar a localização da lesão e das biópsias efetuadas, bem como o comprimento longitudinal e circunferencial da metaplasia, segundo os critérios de Praga.<sup>7, 31</sup>

Deve ainda descrever-se a aparência macroscópica da lesão (ulcerada, elevada ou plana) pela classificação de Paris e referir a presença/ausência de esofagite erosiva pela classificação de Los Angeles.<sup>7, 31</sup>

A colheita de biópsias é obrigatória para todas as alterações identificadas no exame de imagem que possam traduzir malignidade, como ulcerações, massas ou estenoses.<sup>7, 16, 17</sup> Todas estas alterações da mucosa, independentemente do grau de displasia subjacente, merecem ser removidas por técnicas de ressecção endoscópica, de forma a obter o mais adequado estadiamento histopatológico e excluir ACE.<sup>7, 22, 38</sup>

Adicionalmente, segundo o protocolo de Seattle, deve efetuar-se biópsias aleatórias através de EDA de luz branca a cada 1-2 cm de EB (1 cm se existir descrição de displasia prévia e 2 cm caso contrário), nos 4 quadrantes do lúmen esofágico, desde o limite superior das pregas gástricas até à extensão proximal do EB.<sup>7, 13, 14, 17, 21</sup>

### 3.2) Diagnóstico Ótico

As diretrizes atuais na vigilância do EB recomendam a colheita de biópsias endoscópicas aleatórias segundo o protocolo de Seattle.<sup>16, 20, 37</sup> No entanto, embora este protocolo tenha

como objetivo enriquecer a detecção de displasia no EB, tem sido reportado que as biópsias aleatórias têm sensibilidade para documentar apenas 4-5% das lesões de EB,<sup>17, 20, 40</sup> deixando cerca de 25% de casos de ACE por diagnosticar.<sup>37, 41</sup>

As dificuldades da EDA de luz branca surgem particularmente nos casos de EB de longa extensão e neoplasia inicial,<sup>39</sup> em que os focos de displasia tendem a distribuir-se de modo focal e irregular.<sup>14, 17, 20</sup> Além disso, a inflamação de epitélio não displásico pode mimetizar displasia de baixo grau e demonstrar atipia, dificultando também o diagnóstico.<sup>40</sup>

Considere-se ainda o relevante custo económico das análises histopatológicas, o *burden* do número de biopsias necessárias e a notável variabilidade entre endoscopistas na interpretação de displasia.<sup>14, 35, 42</sup>

Assim, nas últimas décadas, têm surgido importantes avanços tecnológicos no capítulo da imagem avançada em endoscopia, com técnicas que prometem melhorar a precisão da colheita de biópsias para detecção precoce de displasia e respetiva vigilância endoscópica.<sup>14, 16, 17</sup>

Estas técnicas, por possibilitarem o reconhecimento e a definição precisa de alterações superficiais na camada mucosa, são utilizadas como adjuvantes em tempo real à EDA convencional para predizer o padrão histopatológico da mucosa esofágica e identificar *in vivo* o tecido patologicamente alterado, para eventual terapêutica endoscópica posterior.<sup>7, 17, 31</sup>

O diagnóstico ótico por técnicas de imagem avançada auxilia a identificação, caracterização e delimitação de lesões esofágicas e faculta a possibilidade de biópsias dirigidas em alternativa ao protocolo de Seattle, permitindo reduzir custos devidos ao estudo histopatológico, a duração da EDA e a taxa de falsos negativos associada às biópsias esofágicas aleatórias.<sup>14, 17, 19, 22</sup>

Como exemplos destas técnicas, destacam-se a cromoendoscopia ótica (com corante) e eletrónica, CLE (Endomicroscopia Laser Confocal), WATS<sup>3D</sup> (*Wide Area Transepithelial sampling with three-dimensional computer-assisted analysis*), endoscopia de autofluorescência e tomografia de coerência ótica.<sup>11, 13, 17, 31, 39</sup>

A cromoendoscopia ótica é uma técnica que complementa a EDA de luz branca com aplicação tópica de corantes (ex: azul de metileno, índigo-carmim ou ácido acético), que são ativamente



absorvidos pelas células metaplásicas, facilitando a visualização de alterações da superfície mucosa.<sup>13, 16, 17, 31</sup>

Além do seu importante valor diagnóstico, os protocolos de biópsia baseados na aplicação de corantes permitem uma melhor delimitação da extensão do EB e, conseqüentemente, a definição precisa dos locais mais apropriados a biopsar, reduzindo o número de biópsias necessárias para identificar células neoplásicas e aumentando a eficácia da vigilância do EB.<sup>13, 16, 17</sup>

As biópsias dirigidas por corantes permitem obter mais amostras com epitélio metaplásico em comparação ao protocolo de Seattle tradicional (62% vs. 24%, respectivamente), embora não exista diferença significativa na identificação de displasia de alto grau e neoplasia.<sup>13</sup>

O azul de metileno é absorvido pela mucosa intestinal, mas não pelo epitélio esofágico ou gástrico normais.<sup>17</sup> No EB, o epitélio metaplásico corará de azul, em contraste com a ausência de coloração da mucosa normal.<sup>17</sup> Além disso, é possível identificar focos de displasia e neoplasia inicial no interior da lesão, por apresentarem um padrão de coloração distinto do restante EB não displásico (tendência a coloração azul mais fraca ou ausente), permitindo executar biópsias direcionadas.<sup>17</sup>

Porém, quando comparada à EDA padrão, a cromoendoscopia com azul de metileno ainda não demonstrou vantagem significativa em termos de rendimento diagnóstico.<sup>16, 17, 31</sup> Além disso, o facto de necessitar normalmente de várias lavagens para obter imagens ideais e a sua elevada variabilidade interobservador concorrem também para limitar o seu uso regular.<sup>17</sup>

O índigo-carmim acumula-se nos sulcos da mucosa e permite uma visão topográfica com realce das suas irregularidades.<sup>17</sup> Foram propostos 3 tipos de padrão de mucosa na cromoendoscopia com índigo-carmim e endoscopia de ampliação: padrão circular, viloso (associado a metaplasia intestinal) e irregular (associado a displasia e neoplasia).<sup>17</sup>

A principal limitação da cromoendoscopia com este corante consiste na necessidade de grande ampliação, com conseqüente redução do campo de visão, sendo que os poucos estudos randomizados existentes não conseguiram demonstrar benefício face à EDA de luz branca de alta resolução.<sup>16</sup>

O ácido acético torna o segmento Barrett inicialmente com coloração branca e, 2-3 minutos depois, vermelha, enquanto o epitélio normal permanece branco.<sup>17</sup> Esta técnica demonstrou benefício na detecção de neoplasia, com uma sensibilidade e especificidade diagnósticas de 92% e 96%, respetivamente.<sup>17</sup>

Na vigilância do EB, quando comparadas ao protocolo padronizado de biópsias aleatórias, as biópsias dirigidas por cromoendoscopia com ácido acético apresentaram uma eficácia superior na identificação de displasia (13% vs. 2%,  $p < 0,001$ ),<sup>17</sup> diminuindo o número de procedimentos necessários para identificar um caso de displasia ou neoplasia (40 vs. 604).<sup>17</sup> Mesmo assim, os resultados da cromoendoscopia com ácido acético são sobretudo interessantes em combinação com a EDA de luz branca de alta resolução.<sup>17</sup>

Segundo a ASGE, a cromoendoscopia ótica apresenta sensibilidade de 91,9%, valor preditivo negativo de 95,5% e especificidade de 89,9%, sendo mais custo-efetiva do que a colheita aleatória de biópsias nos doentes com EB de alto risco.<sup>14</sup>

A cromoendoscopia eletrónica diz respeito a tecnologias modernas de imagem endoscópica que permitem um melhor detalhe na caracterização da superfície mucosa e vasos sanguíneos.<sup>17, 42</sup>

As principais técnicas disponíveis são NBI (*Narrow Banding Image*), FICE (*Fujinon Intelligent Chromoendoscopy*) e i-SCAN.<sup>17, 42-44</sup> Enquanto as duas últimas técnicas processam digitalmente a imagem após a sua aquisição na EDA de luz branca (ênfatisando comprimentos de onda específicos em tempo real), a NBI utiliza filtros óticos seletivos da luz branca.<sup>17</sup>

A NBI é a técnica de cromoendoscopia virtual mais utilizada e baseia-se na relação direta entre a profundidade de penetração da luz e o seu comprimento de onda.<sup>14, 17, 31</sup> Este sistema está disponível na maioria dos endoscópios e pode ser ativado manualmente, sem necessidade de qualquer agente de coloração.<sup>31</sup>

Utiliza filtros óticos para isolar comprimentos de onda específicos de 415 e 540 nanómetros (que correspondem respetivamente ao azul e verde) e permite visualizar simultaneamente e com alta resolução a superfície da mucosa e a vasculatura, pois a maioria da luz NBI é absorvida pelas estruturas vasculares, realçando-as.<sup>13, 14, 17, 36</sup> Assim, permite aumentar o *outcome* diagnóstico e reduzir o número de biópsias necessárias.<sup>13, 36</sup>

A sua aplicação clínica está validada com a classificação BING (*Barrett's International NBI Group*), que definiu, com base nos resultados da NBI, um conjunto de critérios morfológicos da superfície mucosa e vascular para prever a presença de metaplasia, displasia e neoplasia.<sup>17, 20</sup> Os padrões mucosos e vasculares são classificados como regulares (associados a EB não displásico) ou irregulares (preditivos de displasia e neoplasia subjacentes).<sup>17, 20, 40</sup>

Numa recente meta-análise,<sup>13</sup> concluiu-se que a NBI, comparada à EDA de luz branca de alta-definição (protocolo de Seattle), apresenta um rácio semelhante de identificação de metaplasia intestinal (92%), necessitando para tal de um menor número de biópsias (3,6 vs. 7,6).

O NBI tem uma sensibilidade e especificidade de 95% e 65%, respetivamente, para o diagnóstico de metaplasia intestinal e de 96% e 94%, respetivamente, para displasia de alto grau.<sup>16</sup>

A CLE e a WATS<sup>3D</sup> têm potencial para incrementar a precisão do diagnóstico e vigilância da displasia de alto grau.<sup>13, 17, 36</sup> A primeira combina a imagem endoscópica com microscopia e permite identificar displasia de alto grau e ACE em número superior ao protocolo de Seattle (33,7% vs. 172%, respetivamente).<sup>13</sup>

A WATS<sup>3D</sup> oferece uma alta resolução espacial e permite obter amostras de áreas amplas de epitélio Barrett e das camadas mais profundas do epitélio glandular esofágico.<sup>14, 17, 37</sup> Conjugada com o protocolo de Seattle, incrementa as taxas de deteção de displasia, sobretudo de baixo grau (aumento de 40% face às biópsias aleatórias isoladas).<sup>37</sup>

As imagens de autofluorescência, através da intensidade de coloração verde (reduzida no tecido displásico), permitem diferenciar o tecido saudável do patológico.<sup>19, 31, 39</sup> Apesar da elevada taxa de falsos positivos, a endoscopia de autofluorescência tem interesse na inspeção da mucosa esofágica para destacar áreas de provável displasia que mereçam ser melhor avaliadas por EDA de alta-definição ou NBI.<sup>39</sup> A utilização combinada da autofluorescência e EDA de luz branca aumenta 2% o rendimento diagnóstico de displasia de alto grau.<sup>31</sup>

Relativamente à VLE (Endomicroscopia Laser Volumétrica), embora seja uma técnica promissora por permitir imagens circunferenciais de alta resolução em tempo real da mucosa

esofágica, com possibilidade de combinação com sistemas de inteligência artificial, não há evidência suficiente para recomendar o seu uso rotineiro, pelo custo do equipamento e pelo facto de ainda não existirem critérios adequados para interpretar clinicamente os seus resultados.<sup>14, 35, 41</sup>

Os dados atuais acerca da produção diagnóstica combinada das várias técnicas de imagem avançada na deteção de displasia apontam para um incremento de 34% face à EDA convencional.<sup>31, 39</sup> Mais recentemente, a inteligência artificial tem vindo a ganhar impacto como auxiliar do diagnóstico ótico em tempo real, podendo vir a obviar a variabilidade inter-endoscopistas, mesmo para endoscopistas experientes.<sup>41, 42</sup>

No entanto, o uso por rotina destas técnicas de imagem avançada ainda não é atualmente recomendado pela ESGE e BSG, mantendo o seguimento endoscópico do EB essencialmente dependente da EDA de luz branca de alta-definição e biópsias aleatórias.<sup>7, 16, 31</sup>

A ASGE, por seu turno, recomenda a utilização de cromoendoscopia (ótica ou virtual) ou WATS<sup>3D</sup> em associação ao protocolo de biópsias aleatórias com EDA de luz branca, com o objetivo de amplificar a deteção de displasia.<sup>14, 23</sup>

Deste modo, ainda são necessários ensaios clínicos que comprovem sustentadamente as vantagens diagnósticas destas ferramentas de diagnóstico ótico para validar o seu uso clínico.<sup>14, 31</sup> O rendimento destas técnicas pode vir a ser incrementado com a adição de biomarcadores genéticos ou sanguíneos não invasivos, como o biomarcador p53, que identifica doentes em maior risco de progressão neoplásica.<sup>7, 23</sup>

#### IV. CONCLUSÕES

A DRGE é a doença crónica mais comum do trato digestivo alto,<sup>26</sup> sendo diagnosticada primariamente pela sintomatologia clínica típica e resposta à terapêutica médica de supressão ácida, eventualmente complementadas pela EDA e pHmetria.<sup>2-4, 9</sup>

O seu tratamento médico assenta sobretudo na utilização de IBP ou antagonistas dos recetores H<sub>2</sub>,<sup>1</sup> eficazes no controlo sintomático e na cicatrização da mucosa.<sup>1, 2, 4, 12</sup>

A principal preocupação na evolução desta doença consiste na possível malignização sob a forma de EB e, ulteriormente, ACE,<sup>1, 11, 27</sup> neoplasia com uma sobrevida média a 5 anos de apenas 18%, numa forte correlação com o estadiamento do tumor ao diagnóstico.<sup>14, 15</sup>

A triagem do EB na população com DRGE por EDA não é recomendada de modo rotineiro,<sup>3, 7, 9, 14, 17, 23, 31</sup> estando reservada para casos com sintomas crónicos (> 5 anos) ou vários fatores de risco.<sup>4, 7, 16, 23, 31</sup>

A deteção de metaplasia intestinal a nível esofágico (EB), com ou sem displasia, implica, posteriormente, um seguimento endoscópico regular para detetar e tratar precocemente displasia ou ACE.<sup>5, 13, 16-20, 37</sup>

As principais opções terapêuticas do EB por via endoscópica incluem a ressecção endoscópica da mucosa, dissecação endoscópica da submucosa e ainda ablação (por radiofrequência, coagulação árgon plasma, crioterapia ou terapia fotodinâmica).<sup>23, 30, 38, 39</sup>

A vigilância endoscópica do EB segue as orientações do protocolo de Seattle,<sup>16, 20, 37</sup> com biópsias esofágicas aleatórias por EDA de luz branca a cada 1-2 cm de EB nos 4 quadrantes do lúmen esofágico.<sup>7, 13, 14, 17, 21</sup>

No futuro, as técnicas de diagnóstico ótico e de inteligência artificial poderão vir a tornar-se preponderantes e alterar o paradigma vigente na vigilância da displasia no EB.<sup>42, 44</sup>

## V. REFERÊNCIAS

1. Chen J, Brady P. Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterol Nurs.* 2019;42(1):20-8.
2. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med.* 2018;115(3):214-8.
3. Kellerman R, Kintanar T. Gastroesophageal Reflux Disease. *Prim Care.* 2017;44(4):561-73.
4. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27-56.
5. Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ.* 2020;371:m3786.
6. Mittal RK. Montreal, Rome, and Lyon Consensus: Will They Resolve the Conundrum of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2021;161(6):1776-9.
7. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy.* 2017;49(2):191-8.
8. Bazarah SM, Sr., Alotaibi RM, Alghamdi RA, Waheeb AS, Rafeea WA, Talab SK, et al. Identifying the Demographic, Clinical, and Endoscopic Findings of Gastroesophageal Reflux Disease in Patients With *Helicobacter pylori* Infection at King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia. *Cureus.* 2022;14(7):e26542.
9. Committee ASoP, Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(6):1305-10.
10. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. *JAMA.* 2020;324(24):2536-47.
11. Eusebi LH, Citrota GG, Zagari RM, Ford AC. Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2021;70(3):456-63.
12. Roark R, Sydor M, Chatila AT, Umar S, Guerra R, Bilal M, et al. Management of gastroesophageal reflux disease. *Dis Mon.* 2020;66(1):100849.

13. 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;57(3):289-95.
14. Asge Standards Of Practice C, Qumseya B, Sultan S, Bain P, Jamil L, Jacobson B, et al. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2019;90(3):335-59 e2.
15. Codipilly DC, Chandar AK, Singh S, Wani S, Shaheen NJ, Inadomi JM, et al. The Effect of Endoscopic Surveillance in Patients With Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018;154(8):2068-86 e5.
16. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2014;63(1):7-42.
17. Komatsu Y, Newhams KM, Jobe BA. Enhancing the Detection of Barrett Esophagus. *Thorac Surg Clin.* 2018;28(4):453-64.
18. Sawas T, Iyer PG, Alsawas M, Cotton CC, Leggett CL, Murad MH, et al. Higher Rate of Barrett's Detection in the First Year After Successful Endoscopic Therapy: Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(7):959-71.
19. Sebastian K, Wojciech L, Ewa M, Kawczyk-Krupka A, Maciej K, Karolina C, et al. Autofluorescence imaging of Barrett's esophageal lesions with additional transformation into spatial images of green autofluorescence intensity. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021;36:102557.
20. Sharma P, Bergman JJ, Goda K, Kato M, Messmann H, Alsop BR, et al. Development and Validation of a Classification System to Identify High-Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus Using Narrow-Band Imaging. *Gastroenterology.* 2016;150(3):591-8.
21. Richardson C, Colavita P, Dunst C, Bagnato J, Billing P, Birkenhagen K, et al. Real-time diagnosis of Barrett's esophagus: a prospective, multicenter study comparing confocal laser endomicroscopy with conventional histology for the identification of intestinal metaplasia in new users. *Surg Endosc.* 2019;33(5):1585-91.
22. Wang Y, Ma B, Yang S, Li W, Li P. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation vs. Endoscopic Surveillance for Barrett's Esophagus With Low-Grade Dysplasia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Oncol.* 2022;12:801940.

23. Marques de Sa I, Pereira AD, Sharma P, Dinis-Ribeiro M. Systematic review of the published guidelines on Barrett's esophagus: should we stress the consensus or the differences? *Dis Esophagus*. 2020.
24. Hungin APS, Molloy-Bland M, Scarpignato C. Revisiting Montreal: New Insights into Symptoms and Their Causes, and Implications for the Future of GERD. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):414-21.
25. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout A, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-62.
26. Saúde D-Gd. Norma 019/2017 - Diagnóstico e Tratamento da Doença de Refluxo Gastro Esofágico no Adulto. 2017.
27. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):267-76.
28. Stuart Jon Spechler RFS. Barrett Esophagus. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 11 ed. Elsevier2021. p. 691-9.
29. Iwakiri K, Fujiwara Y, Manabe N, Ihara E, Kuribayashi S, Akiyama J, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57(4):267-85.
30. Standards of Practice C, Wani S, Qumseya B, Sultan S, Agrawal D, Chandrasekhara V, et al. Endoscopic eradication therapy for patients with Barrett's esophagus-associated dysplasia and intramucosal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(4):907-31 e9.
31. Claire L. Donohoe JVR. Barrett's oesophagus. In: S. Michael Griffin PL, editor. *Oesophagogastric Surgery, A Companion to Specialist Surgical Practice*. 6 ed. Elsevier2018.
32. Klair JS, Zafar Y, Nagra N, Murali AR, Jayaraj M, Singh D, et al. Outcomes of Radiofrequency Ablation versus Endoscopic Surveillance for Barrett's Esophagus with Low-Grade Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis*. 2021;39(6):561-8.
33. Stephanie M, Nour H, de Sa Ines M, Shanker K, Kevin K, Mario DR, et al. Gender differences in Barrett's esophagus and progression of disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2022;35(5).
34. Krishnamoorthi R, Mohan BP, Jayaraj M, Wang KK, Katzka DA, Ross A, et al. Risk of progression in Barrett's esophagus indefinite for dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2020;91(1):3-10 e3.



35. Aziz M, Fatima R. Future of diagnosing neoplasia in Barrett's esophagus: volumetric laser endomicroscopy. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(3):179-83.
36. Xiong YQ, Ma SJ, Hu HY, Ge J, Zhou LZ, Huo ST, et al. Comparison of narrow-band imaging and confocal laser endomicroscopy for the detection of neoplasia in Barrett's esophagus: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(1):31-9.
37. Codipilly DC, Krishna Chandar A, Wang KK, Katzka DA, Goldblum JR, Thota PN, et al. Wide-area transepithelial sampling for dysplasia detection in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2022;95(1):51-9 e7.
38. Sharma P, Shaheen NJ, Katzka D, Bergman J. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus With Dysplasia and/or Early Cancer: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;158(3):760-9.
39. Latos W, Bugaj AM, Sieron A, Kawczyk-Krupka A. Stratification of the dysplasia and neoplasia risk using autofluorescence endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;25:285-91.
40. Tanaka I, Hirasawa D, Suzuki K, Unno S, Inoue S, Ito S, et al. Which factors make Barrett's esophagus lesions difficult to diagnose? *Endosc Int Open*. 2022;10(8):E1045-E52.
41. Kahn A, McKinley MJ, Stewart M, Wang KK, Iyer PG, Leggett CL, et al. Artificial intelligence-enhanced volumetric laser endomicroscopy improves dysplasia detection in Barrett's esophagus in a randomized cross-over study. *Sci Rep*. 2022;12(1):16314.
42. Spadaccini M, Vespa E, Chandrasekar VT, Desai M, Patel HK, Maselli R, et al. Advanced imaging and artificial intelligence for Barrett's esophagus: What we should and soon will do. *World J Gastroenterol*. 2022;28(11):1113-22.
43. Everson MA, Lovat LB, Graham DG, Bassett P, Magee C, Alzoubaidi D, et al. Virtual chromoendoscopy by using optical enhancement improves the detection of Barrett's esophagus-associated neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2019;89(2):247-56 e4.
44. Sutton RA, Sharma P. Imaging for Barrett's esophagus: state of the art. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(5):395-400.