

DETECÇÃO DE LESOES PRECURSORAS EM INDIVIDUOS SOB RISCO PARA O  
CARCINOMA EPIDERMOIDE DO ESOFAGO

Experiência com a Histopatologia e a Citopatologia  
da Mucosa Esofágica Através de Biópsias Endoscópicas  
e do Esfregaço pelo Balão Citológico Chinês

SERGIO GABRIEL SILVA DE BARROS

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul\_ Curso de Pós - Graduação  
em Medicina : Clínica Médica.

Orientador: Professor Dr. João Carlos Prolla

Porto Alegre

1992



**19612**

MED  
T  
WI250 B277d 1992

05187228

{000061677} Barros, Sergio Gabriel Silva de.  
Detecção de lesões precursoras em indivíduos  
sob risco para o carcinoma epidermoide do  
esofago : experiencia com a histopatologia e a  
citopatologia da mucosa esofagica através de  
biopsias endoscópicas e do esfregaco pelo balao  
citologico chines. 1992. 214 f. : il.

FICHA CATALOGRAFICA

---

Barros, Sergio Gabriel Silva de

Detecção de lesões precursoras em indivíduos sob risco para o carcinoma epidermóide do esôfago. Experiência com a histopatologia e a citopatologia da mucosa esofágica através de biópsias endoscópicas e do esfregaço pelo balão citológico chinês / Sergio Gabriel Silva de Barros. Porto Alegre, 1992.

Tese (doutorado) \_\_ Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Curso de Pós-Graduação em Medicina.

Area de Concentração: Clínica Médica.

Orientador: João Carlos Prolla.

Descritores: 1.ESOFAGO/ diagnóstico 2.NEOPLASIAS DO ESOFAGO/ detecção de lesões precursoras 3.CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO ESOFAGO/ indivíduos sob risco 4.CITOPATOLOGIA/ 5.HISTOPATOLOGIA 6.BALÃO CITOLÓGICO CHINÊS/ tolerabilidade 7. ESOFAGOSCOPIA 8.BIÓPSIAS ENDOSCÓPICAS 9.ESFREGAÇO CITOLÓGICO

---

" Caminante

no hay camino,

El camino se hace al andar.. "

Antonio Machado,

poeta espanhol.



À minha querida Karin e aos meus amados filhos

Enrique e Luisa, pela compreensão, apoio e

pelas muitas horas roubadas do seu convívio.

À memória do meu pai e do meu avô, Gabriel e Julio Cezar.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor João Carlos Prolla do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul ( UFRGS ), pelo estímulo, pela crítica e pela postura inspiradora de pensador e cientista;

A Doutora Ada Schenini Diehl, citopatologista do Serviço de Citologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre ( HCPA ), pela dedicação, pela seriedade do seu trabalho e pela amizade;

Ao Professor Antônio Carlos Kruehl Pütten, patologista do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da UFRGS e do Serviço de Patologia do HCPA, pelas inúmeras horas de agradável trabalho, pelas discussões profícuas, pela amizade e solidariedade;

Ao amigo, colega e co-autor Dr. Antônio Carlos Grüber do Serviço de Emergência do HCPA, pelas incansáveis horas de trabalho e pelas soluções criativas que permitiram a realização deste trabalho;

Ao Professor Yi Jing Shu da Academia Internacional de Citologia e do Instituto de Pesquisa de Câncer da República Popular da China, Beijing, pelas sugestões e pela doação dos balões citológicos;

Ao Professor Cesar G. Victora, por suas valiosas sugestões e pelo seu entusiasmo contagiante pela pesquisa médica;

Aos Professores Jorge Luis Gross, Eduardo Zaccaro Faraco e Helena Schmid, pela confiança, pelo estímulo e pela compreensão;

Aos seguintes colegas e colaboradores, sem a ajuda dos quais este trabalho não teria sido realizado:

Dra. Luciana Petrucci Gigante, Dr. Mauro Soibelman, Dr. Carlos Roberto Avancini Caramori e Policarpo Freitas Assunção;

Dra. Lucia Kliemann, Dr. Carlos Thadeu Cerski, Jane Antunes, Rejane Campos, Rosália Guimarães, Celíria Klein, Liane Cabrera e Rose Erzogue do Departamento e Serviço de Patologia da UFRGS e HCPA;

A Nilza de Barros, Rosicler L. B. Mendes e Leda T. dos Santos ( Serviço de Citopatologia do HCPA );

Aos colegas e amigos Professor José Cutin, Professor Hipólito Carvalho, Professor Carlos Fernando M. Francisconi, Professor Ismael Maguilnik, Professor Giovani Benvenuto, Professor Léo Weiss, secretárias Marlene Oliveira e Anna Rachel V. Taborda ( Departamento de Medicina Interna, Serviço e Curso de Pós-Graduação em Gastroenterologia da UFRGS e do HCPA );

As enfermeiras Myriam Pierdoná, Oneide Stochero, Denise Rodrigues, Lidia Zorzi e Afroditi Tzortzopoulos. A técnica de enfermagem Vera Lúcia Silva dos Santos e aos auxiliares de

enfermagem Luiz Madruga, Tania Marques, Taisa dos Santos e aos secretários Luis Antônio Ramos e Ana Babinski do Centro de Endoscopia do HCPA;

Aos funcionários da biblioteca da Faculdade de Medicina da UFRGS, em especial à Rosária Prena Geremia e à Yara Student;

Aos secretários e enfermeiras do Serviço de Emergência do HCPA ;

Ao Professor Loreno Brentano e Professor Cleber D.P.Kruel ( Departamento de Cirurgia da UFRGS ), Professor Eduardo B.Ludwig ( Departamento de Medicina Interna da UFRGS e Serviço de Medicina Nuclear do HCPA ), Professor Carlos H. Genro ( Departamento de Medicina Interna e Serviço de Radiologia do HCPA ), Professor Antônio A. Hartmann ( Departamento de Patologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre ), Dr.Theobaldo Souza, Dr. Nelson Coelho, Dr. Setsuo Sekine e aos funcionários Madalena, Rosane, Maria Lúcia e Rosa da Fundação Universitária de Gastroenterologia ;

A Pedro Paulo Bento, Enfermeiras Mitiyo Araújo e Tânia Gonçalves, psicóloga Glacy Faingluz e Professor Ellis D´ Arrigo Busnello da Unidade de Alcoolismo do Hospital Psiquiátrico São Pedro da Secretaria da Saúde e Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul.

Ao Conselho Nacional de Pesquisas Científicas e Tecnológicas ( CNPq ), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul ( FAPERGS ) e ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do

Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo decisivo apoio financeiro para a realização deste trabalho.

## INDICE

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 1       | INTRODUÇÃO .....  | 01 |
| 1.1     | A Epidemiologia do Carcinoma Epidermóide do Esôfago .....   | 02 |
| 1.2     | Aspectos Epidemiológicos do Carcinoma Epidermóide do Esôfago no Rio Grande do Sul .....               | 07 |
| 1.3     | A Falência do Tratamento Convencional, o Diagnóstico Tardio e a Necessidade de Novas Abordagens ..... | 12 |
| 1.4     | Fatores e Grupos de Risco .....   | 14 |
| 1.4.1   | Exposição Prolongada a Agentes Químicos ou Físicos .....  | 15 |
| 1.4.1.1 | Alcool e Tabaco .....   | 15 |
| 1.4.1.2 | Ingestão de Infusões Quentes de Ervas .....   | 19 |
| 1.4.1.3 | Outros Agentes Físicos e Químicos .....   | 21 |
| 1.4.2   | Deficiências Nutricionais de Vitaminas e Micronutrientes .....  | 22 |
| 1.4.3   | Certas Doenças Raras .....  | 23 |
| 1.5     | Lesões Precursoras .....  | 26 |
| 1.5.1   | Lesões Precursoras ou Lesões Precancerosas? .....   | 26 |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 1.5.2   | Diagnóstico das Lesões Precursoras   | 27 |
| 1.5.2.1 | O Diagnóstico pelo Exame Histopatológico   | 29 |
| 1.5.2.2 | O Diagnóstico pelo Exame Citopatológico  | 30 |
| 1.5.3   | Tipos de Lesões Precursoras  | 36 |
| 1.5.3.1 | Lesões Precursoras " Menos Avançadas "   | 37 |
| 1.5.3.2 | Lesões Precursoras " Mais Avançadas "  | 44 |
| 2       | OBJETIVOS  | 48 |
| 3       | MATERIAL E METODOS   | 51 |
| 3.1     | Seleção dos Pacientes  | 52 |
| 3.2     | " ESTUDO I " Estudo da Tolerabilidade ao Balão Citológico Chinês, Grau de Sucesso à Colheita de Material Celular e Classificação dos Achados Citopatológicos | 59 |
| 3.3     | " ESTUDO II " Detecção de Lesões Precursoras através do Exame Histopatológico e Citopatológico nos grupos de " Maior Risco " e " Menor Risco "               | 60 |
| 3.4     | " ESTUDO III " Determinação da Sensibilidade e Especificidade do Exame Citopatológico comparado com o Exame Histopatológico                                  | 61 |
| 3.5     | Colheita pelo Balão Citológico Chinês e Exames Citopatológicos   | 62 |
| 3.6     | Exames Endoscópicos  | 69 |
| 3.7     | Exames Histopatológicos  | 71 |
| 3.8     | CrITÉrios Diagnósticos   | 72 |

|    |   |     |
|----|---|-----|
| 4  | ANALISE ESTATISTICA .....                       | 75  |
| 5  | RESULTADOS .....                                | 77  |
| 6  | COMENTARIOS.....                                | 105 |
|    | 6.1 Considerações Gerais .....                  | 106 |
|    | 6.2 Comentários sobre o presente trabalho ..... | 125 |
|    | 6.2.1 Seleção dos Pacientes .....               | 125 |
|    | 6.2.2 " ESTUDO I " .....                        | 131 |
|    | 6.2.3 " ESTUDO II - a " .....                   | 135 |
|    | 6.2.4 " ESTUDO II - b " .....                   | 151 |
|    | 6.2.5 " ESTUDO III " .....                      | 159 |
| 7  | LIMITAÇÕES DO PRESENTE TRABALHO .....           | 163 |
| 8  | CONCLUSOES .....                                | 166 |
| 9  | SUGESTOES PARA OUTROS TRABALHOS .....           | 169 |
| 10 | RESUMO .....                                    | 172 |
| 11 | SUMMARY .....                                   | 176 |
| 12 | REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....                | 190 |
| 13 | ANEXOS .....                                    | 211 |



## LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Mortalidade por Câncer do Esôfago no "Cone Sul" da América Latina .....8

TABELA 2. Coeficientes Padronizados de Mortalidade Internacionais por Câncer do Esôfago em 1977 .....9

TABELA 3. Sensibilidade Diagnóstica para Tumores do Trato Digestivo Alto pelo Exame Citopatológico ( Escovamento ) e Histopatológico ( Biópsias por Pinças ) colhido através da Endoscopia .....31

TABELA 4. Achados descritos como "Lesões Precursoras" ao Câncer do Esôfago - Exames Histopatológico e Citopatológico ..47

TABELA 5. Escore no Questionário de Fatores de Risco .....54

TABELA 6. Características dos Pacientes nos Grupos Estudados .....78

TABELA 7. Tolerabilidade ao Exame com o Balão Citológico Chinês - Freqüências Relativas ( % ) dos Sinais e Sintomas em 289 Pacientes .....80

TABELA 8. Sucesso à Introdução do Balão Citológico Chinês - Freqüências Relativas ( % ) em 289 Pacientes .....82

TABELA 9. " ESTUDO I " - Achados Citopatológicos - Freqüências Relativas ( % ) .....84

TABELA 10. " ESTUDO I " - Classificação dos Achados Citopatológicos em 289 Pacientes - Freqüências Relativas ( % ) e Intervalos de Confiança ( 95 % ) .....86

TABELA 11. " ESTUDOS I " e " II b " - Achados Citopatológicos em Pacientes com "Maior Risco" em dois momentos distintos - Freqüências Relativas ( % ) e Intervalos de Confiança ( 95 % ) .....87

TABELA 12. " ESTUDOS II b " - Achados Citopatológicos em Pacientes com " Maior Risco " e " Menor Risco " - Freqüências Relativas ( % ) e Intervalos de Confiança ( 95 % ) .....89

TABELA 13. " ESTUDO II a " - Achados Histopatológicos em Pacientes com "Maior Risco" e "Menor Risco" - Freqüências Relativas ( % ) e Intervalos de Confiança ( 95 % ) .....91

TABELA 14. " ESTUDO II " - Achados Endoscópicos em Pacientes com " Maior Risco " ( n=97 ) e " Menor Risco " ( n=60 ) - Freqüências Relativas ( % ) e Intervalos de Confiança ( 95 % ) ..

TABELA 15. " ESTUDO III - a " - Determinação da Sensibilidade e Especificidade dos Achados Citopatológicos no Grupo " Maior Risco " .....101

TABELA 16. " ESTUDO III - b " - Determinação da Sensibilidade e Especificidade dos Achados Citopatológicos no Grupo " Menor Risco " .....102

TABELA 17. "ESTUDO III - c " - Determinação da Sensibilidade e Especificidade dos Achados Citopatológicos na Combinação dos grupos "Maior" e "Menor Risco" .....103

TABELA 18. Câncer "Precoce" no Esôfago e no Estômago Profundidade Tumoral e Invasão Linfática/Vascular no Japão - Freqüências Relativas ( % ) .....112

TABELA 19. Displasias e Câncer na China .....117

TABELA 20. Grau de Concordância Diagnóstica entre os Patologistas .....138

TABELA 21. Coeficientes de Incidência Ajustados à Idade ao Câncer do Esôfago ( CIAI ) e Frequências Relativas ( % ) de Lesões Precursoras ao Exame Histopatológico .....148

TABELA 22. Grau de Concordância entre os Citopatologistas .....152

TABELA 23. Achados Citopatológicos nos grupos "Maior Risco" em Dois Momentos Distintos ( "ESTUDO I" e "ESTUDO II b" ) comparados com os do grupo "Menor Risco" - Frequências Relativas ( % ) e Intervalos de Confiança ( 95 % ) .....155

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1. Países com Altos Coeficientes de Mortalidade para o Câncer do Esôfago - Sexo Masculino - 1987 .....5
- FIGURA 2. Acentuada Variabilidade Regional no Irã para os Coeficientes de Mortalidade para o Câncer do Esôfago .....6
- FIGURA 3. Coeficientes de Mortalidade para o Carcinoma Epidermóide do Esôfago por Microrregiões no Estado do Rio Grande do Sul - Sexo Masculino .....11
- FIGURA 4. Risco Relativo para o Desenvolvimento do Câncer do Esôfago em Função do Consumo do Alcool e do Tabaco na Província de Bretagne ( França ) .....16
- FIGURA 5. Balão Citológico Chinês em modo desinflado .....64
- FIGURA 6. Balão Citológico Chinês em modo inflado .....65
- FIGURA 7. Exame com o Balão Citológico Chinês para a Colheita do Material Celular .....66
- FIGURA 8. Realização do Esfregaço Esofágico .....67
- FIGURA 9. "ESTUDO I" - Tolerabilidade ao Exame com o Balão Citológico Chinês - Frequências Relativas ( % ) de Sinais e Sintomas em 289 Pacientes .....81
- FIGURA 10. "ESTUDO I" - Sucesso à Introdução do Balão Citológico Chinês - Frequências Relativas ( % ) das Tentativas em 289 Pacientes .....83

FIGURA 11. "ESTUDO I" e "II b" - Achados Citopatológicos em Pacientes com "Maior Risco" em Dois Momentos Distintos - Frequências Relativas ( % ) .....88

FIGURA 12. "ESTUDO II b" - Achados Citopatológicos em pacientes com "Maior Risco" e "Menor Risco" - Frequências Relativas ( % ) .....90

FIGURA 13. "ESTUDO II a" - Achados Histopatológicos em pacientes com "Maior Risco" e "Menor Risco" - Frequências Relativas ( % ) .....94

FIGURA 14. "ESTUDO II" - Hiperemia, Erosões e Hérnia Hiatal Deslizante nos pacientes com "Maior Risco" e "Menor Risco" - Frequências Relativas ( % ) .....96

FIGURA 15. "ESTUDO III a" - Achados Citopatológicos e Histopatológicos em pacientes com "Maior Risco" - Frequências Relativas ( % ) .....98

FIGURA 16. "ESTUDO III b" - Achados Citopatológicos e Histopatológicos em pacientes com "Menor Risco" - Frequências Relativas ( % ) .....99

FIGURA 17. Coeficientes de Incidência Ajustados à Idade ( CIAI) ao Câncer do Esôfago e Frequências Relativas ( % ) de Lesões Precursoras ao Exame Histopatológico .....149

FIGURA 18. "A" e "B" - Achados "Normais" ao Exame Citopatológico do esfregaço colhido pelo Balão Citológico Chinês.....180

FIGURA 19. "Atipia de Baixo Grau" ao Exame Citopatológico do esfregaço colhido pelo Balão Citológico Chinês.....181

FIGURA 20. "Atipia de Baixo Grau" ao Exame Citopatológico do esfregaço colhido pelo Balão Citológico Chinês.....182

FIGURA 21. "Atipia de Alto Grau" ao Exame Citopatológico do esfregaço colhido pelo Balão Citológico Chinês .....183

FIGURA 22. "Atipia de Alto Grau" ao Exame Citopatológico do esfregaço colhido pelo Balão Citológico Chinês .....184

FIGURA 23. Esofagite Crônica "Leve" ao Exame Histopatológico colhido por pinça endoscópica .....185

FIGURA 24. Esofagite Crônica "Moderada" ao Exame Histopatológico colhido por pinça endoscópica .....186

FIGURA 25. Detalhe da figura anterior ( Esofagite Crônica Moderada ) destacando-se a presença de "células claras" próximas à superfície epitelial .....187

FIGURA 26. Esofagite Crônica "Acentuada" ao Exame Histopatológico colhido por pinça endoscópica .....188

FIGURA 27. Displasia em grau leve a moderado ao Exame Histopatológico colhido por pinça endoscópica .....189

INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

### 1. A EPIDEMIOLOGIA DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO ESÔFAGO

O Carcinoma Epidermóide é a neoplasia predominante do esôfago, sendo encontrado em mais de 95 % dos tumores malignos acometendo esse órgão ( GUNNLAUGSSON 1970, YANG 1980, KUYLENSTIERNA 1985, MORSON 1990 ). A maioria dos casos relatados a nível mundial é estimada com base nos diagnósticos fornecidos através dos atestados de óbitos, considerando-se que a comunicação mais detalhada, a registro de tumores, é limitada a poucos centros mundiais. DAY, MUNOZ & GHADIRIAN ( 1982 ), PROLLA ( 1982 ) e VICTORA ( comunicação pessoal, 1992 ) consideram o atestado de óbito como estimativa aceitável da mortalidade para o câncer do esôfago e, por extensão para o carcinoma epidermóide do esôfago, por algumas características desse tumor. A primeira característica é o seu fácil reconhecimento na fase sintomática, avançada, marcada por notável disfagia progressiva, associada a emagrecimento acentuado. A segunda, é a grande acessibilidade anatômica, ao contrário de outros tumores, como por exemplo, os do pâncreas. Isso permitiria uma abordagem diagnóstica relativamente fácil, tanto pelo exame radiológico quanto pela endoscopia digestiva alta com biópsias.



Esses autores consideram, também, que os coeficientes de mortalidade obtidos através dos atestados de óbitos refletem paralelamente as taxas de incidência para esse tumor. Isso é possível ao constatarmos que o período médio de sobrevida entre o diagnóstico inicial e o óbito do indivíduo acometido é menor do que um ano em 90 % dos pacientes com tumores avançados, contrastando com os seis anos de sobrevida média observada em pacientes com lesões precoces ( BRENTANO 1990, GUANREI 1988 ). Isto é, a cada morte relatada por este tumor, comunicada através do atestado de óbito, deve corresponder um novo caso surgido no período dos últimos doze meses. Há portanto, uma tendência à igualdade entre a mortalidade relatada e a incidência de novos casos, em períodos consecutivos de doze meses para o carcinoma epidermóide do esôfago. Usaremos, no decorrer deste trabalho, os termos "coeficiente de mortalidade" ou "taxa de incidência" e "câncer do esôfago" ou "carcinoma epidermóide do esôfago" de modo intercambiável.

DAY, MUNOZ & GHADIRIAN ( 1982 ), em revisão sobre esse tópico, apontam para algumas características epidemiológicas notáveis dessa neoplasia:

primeira: o carcinoma epidermóide do esôfago tem altíssimas taxas de mortalidade/incidência, concentradas em determinadas regiões da China, do Irã e da Rússia ( o cinturão de câncer

asiático ), da Africa do Sul e, em menor proporção, em certas áreas da América Latina, do Japão, da Índia e dos Estados Unidos ( Figura 1 );

segunda: há uma grande variação nos coeficientes de mortalidade/incidência para esse tumor entre regiões vizinhas muito próximas, como por exemplo na província de Mazandaran, no Irã ( Figura 2 ); na província de Henan, no norte da China; na província do Transkei, na Africa do Sul; ou ainda na província da Bretagne, na França. Ressalte-se que tão marcantes contrastes entre regiões contíguas são atribuídos a grandes variações na exposição dessas populações a fatores de risco ambientais;

terceira: a maior parte dos indivíduos com a doença são pobres;

quarta: a doença é mais freqüente em homens, mas há uma nítida tendência à igualdade, na relação sexo masculino/sexo feminino, nas regiões com maior mortalidade;

quinta: há evidências bem documentadas, de um rápido crescimento na Africa do Sul, na França, nos Estados Unidos e no "Cone Sul" da América Latina.

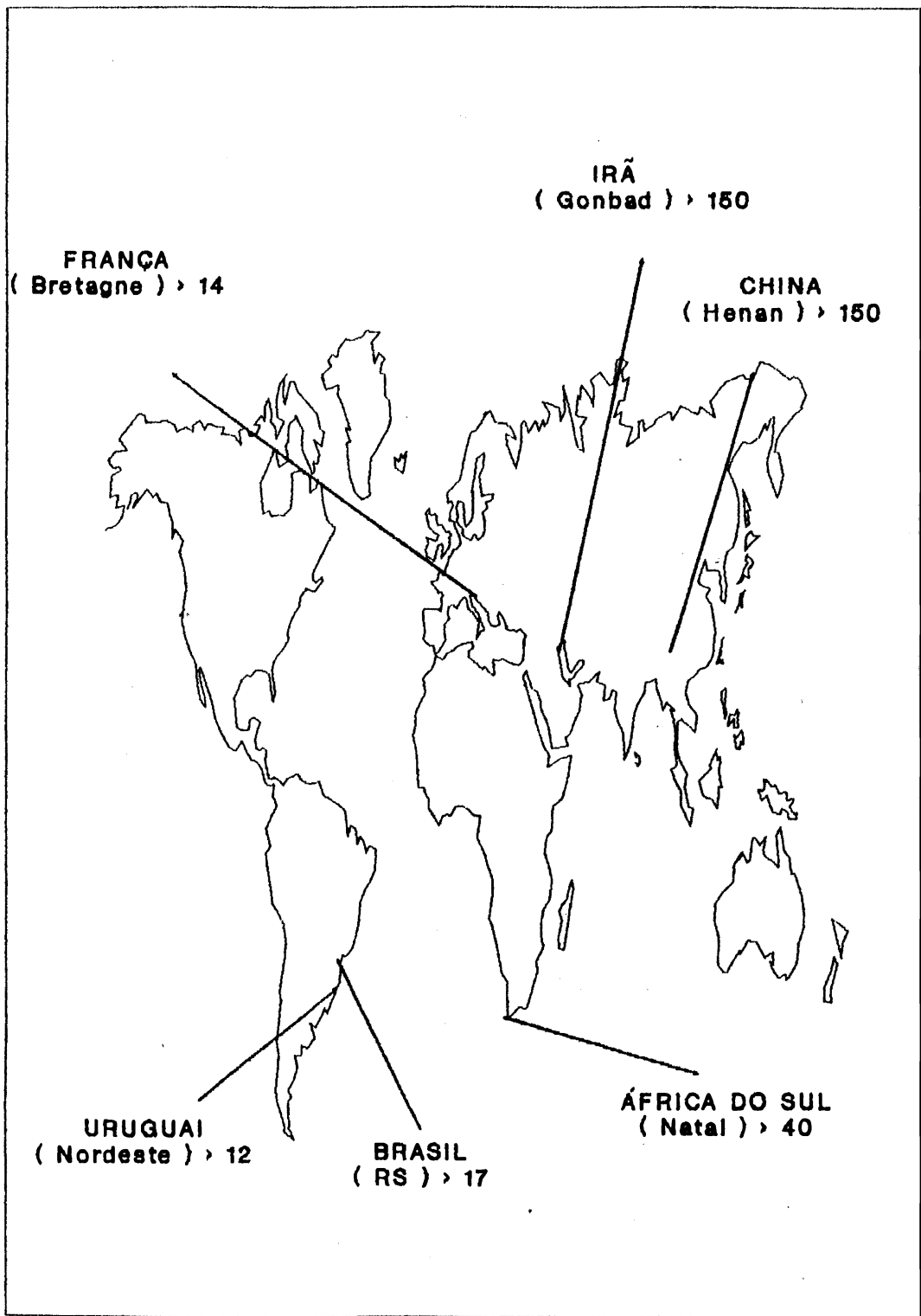


FIGURA 1. Países com Altos Coeficientes de Mortalidade para o Câncer do Esôfago - Sexo Masculino - 1987

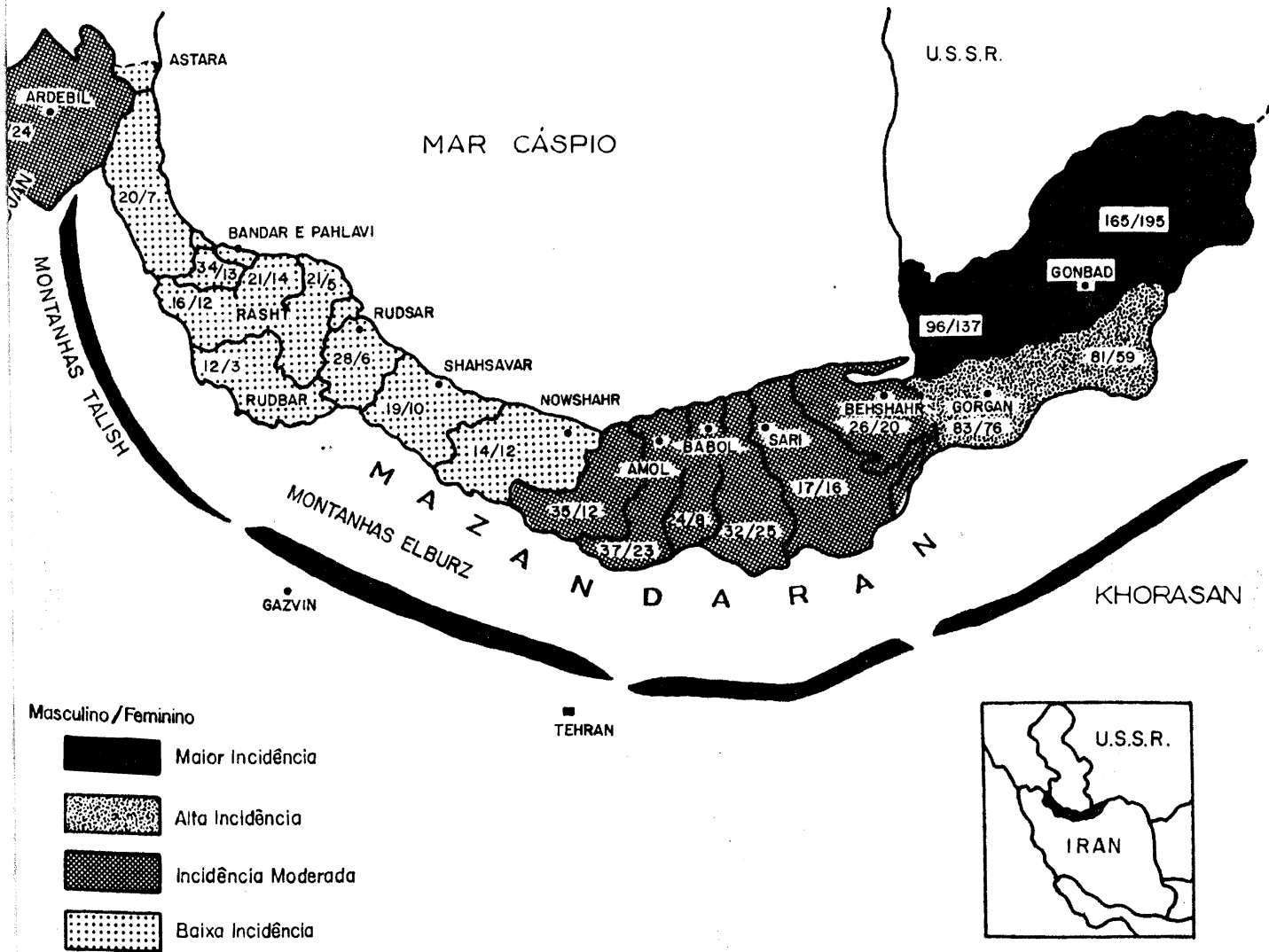


FIGURA 2. Acentuada Variabilidade Regional no Irã para os Coeficientes de Mortalidade para o Câncer do Esôfago

retirado de DAY, MUNOZ & GHADIRIAN 1982

## 1.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO ESÓFAGO NO RIO GRANDE DO SUL

As neoplasias ocupam o segundo lugar no "ranking" das causas de mortalidade no Rio Grande do Sul, logo após as doenças cardiovasculares ( PROLLA 1982, ESTATÍSTICAS DE SAÚDE NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL 1988, PROLLA 1992 ).

Entre as neoplasias, o carcinoma epidermóide do esôfago é a segunda mais freqüente em homens, logo após o câncer do pulmão, e a oitava em mulheres neste estado. O estado do Rio Grande do Sul tem, pelo menos, o dobro dos coeficientes padronizados de mortalidade encontrados, por exemplo, no estado de São Paulo ou nas cidades de Fortaleza ou Recife ( SHIMADA 1981, PROLLA 1982, MIRRA 1982 ), para esse tumor. Mais ainda, o Rio Grande do Sul, com um coeficiente padronizado de mortalidade de 17.27 para o sexo masculino e 4.99 para o sexo feminino, lidera as estatísticas para essa neoplasia na área geográfica conhecida como o "Cone Sul" da América Latina ( Tabela 1 ).

---

TABELA 1. Mortalidade por Câncer do Esôfago no "Cone Sul"  
da América Latina

| PAIS        | SEXO MASCULINO |       | SEXO FEMININO |      |
|-------------|----------------|-------|---------------|------|
|             | 1977           | 1987  | 1977          | 1987 |
| Brasil (RS) | 15.59          | 17.27 | 4.33          | 4.99 |
| Uruguai     | 14.80          | 12.13 | 4.00          | 4.01 |
| Argentina   | 10.28          | 8.97  | 2.99          | 2.27 |
| Chile       | 8.48           | 8.18  | 4.39          | 3.70 |
| Paraguai    | 4.36           | 5.88  | 1.51          | 1.03 |

RS=Rio Grande do Sul

---

modificado de PROLLA, 1992

Além de elevada mortalidade, existe no estado do Rio Grande Sul um crescimento sustentado nas taxas de incidência para esse tumor, em ambos os sexos, nas últimas duas décadas. O contrário é observado nas outras regiões do "Cone Sul" da América Latina, aonde há uma tendência a um declínio na incidência, no período entre 1977 e 1987 ( vide Tabela 1 ).

Na Tabela 2, pode-se verificar que o Brasil ( Rio Grande do Sul ) detem a maior incidência para o carcinoma epidermoide do esôfago nas Américas, sendo considerado como uma região com alta incidência mundial ( VASSALLO 1985, MUNOZ 1987, VICTORA 1987, STEFANI 1990 , PROLLA 1992 ).

---

TABELA 2. Coeficientes Padronizados de Mortalidade Internacionais por Câncer do Esôfago em 1977 \*

| Sexo Masculino |             | Sexo Feminino |             |
|----------------|-------------|---------------|-------------|
| Pais           | Coeficiente | Pais          | Coeficiente |
| Uruguai        | 14.80       | Cingapura     | 4.52        |
| França         | 14.40       | Chile         | 4.37        |
| Cingapura      | 12.21       | Uruguai       | 4.00        |
| Argentina      | 10.92       | Escócia       | 3.86        |
| Hong Kong      | 10.85       | Irlanda       | 3.63        |
| Chile          | 9.53        | Argentina     | 3.42        |
| Japão          | 7.09        | Hong Kong     | 2.95        |
| Paraguai       | 7.02        | Inglaterra    | 2.88        |
| Brasil (RS)    | 15.59       | Brasil (RS)   | 4.33        |

\* : Dados segundo a população mundial de Segi e excluindo-se os dados dos países com altíssima incidência ( China, Irã e Africa do Sul ).

---

modificado de PROLLA, 1992

O aumento da incidência desse tumor é preocupante. PROLLA calculou um aumento anual médio de 0.18 e 0.07 nos coeficientes de mortalidade para os sexos masculino e feminino, respectivamente, nas séries temporais observadas entre 1970 e 1989 no Rio Grande do Sul ( PROLLA 1992 ).

E interessante observar-se, também, uma distribuição geográfica altamente concentrada em certas microrregiões neste Estado, como por exemplo na Zona da Campanha, principalmente para o sexo masculino ( Figura 3 ). Essas concentrações elevadas, embora em menor escala, são semelhantes às encontradas em outros países com alta incidência para o carcinoma epidermóide do esôfago, conforme comentado anteriormente ( COOK-MOZAFFARI 1979, SHIMADA 1981, DAY, MUNOZ & GHADIRIAN 1982, PROLLA, DIETZ & COSTA 1992 ).



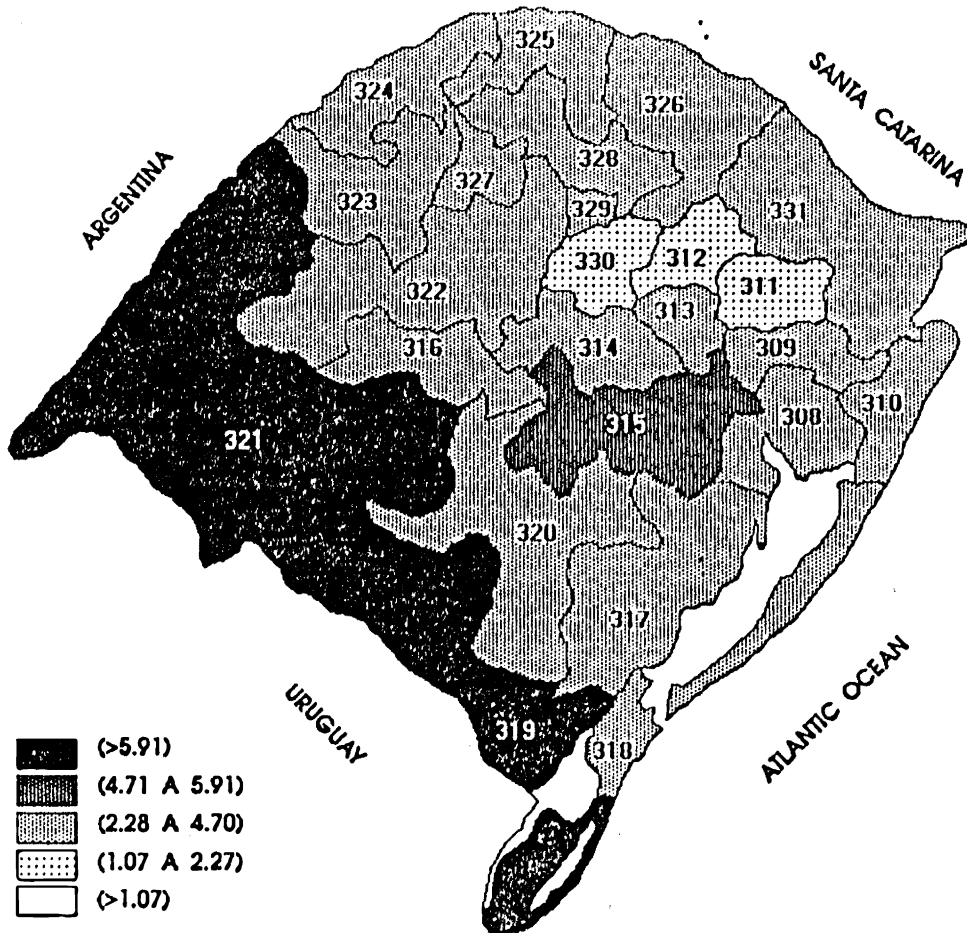


Figura 3. Coeficientes de Mortalidade para o Carcinoma Epidermóide do Esôfago por Microrregiões no Estado do Rio Grande do Sul - Sexo Masculino

### 1.3 A FALÊNCIA DO TRATAMENTO CONVENCIONAL, O DIAGNÓSTICO TARDIO E A NECESSIDADE DE NOVAS ABORDAGENS

As abordagens terapêuticas convencionais ao tratamento do carcinoma epidermóide do esôfago, consistindo na ressecção cirúrgica, na ressecção cirúrgica combinada com a quimioterapia e/ou com a radioterapia, ou no tratamento radioterápico simples, não têm causado uma significativa diminuição na sua mortalidade. Em realidade, apesar de todos os esforços terapêuticos, as taxas de sobrevida em cinco anos, no mundo ocidental, raramente alcançam a 10 % dos indivíduos acometidos, com ou sem tratamento ( EARLAM e CUNHA MELO 1980, ILZUKA 1989, KATLIC 1990 ).

Quando os indivíduos tornam-se sintomáticos e procuram os serviços de saúde por queixas como disfagia progressiva, odinofagia e emagrecimento acentuado, a lesão tumoral já se encontra em fase avançada em 72 % dos pacientes nos Estados Unidos, em 88 % no Japão, em 78 % a 99.2 % dos pacientes na Europa, e em 73 % dos indivíduos no Brasil, determinando sua incurabilidade ( FROELICHER & MILLER 1986, SILVEBERG 1988, SUGIMACHI 1989 a, BRENTANO 1990 ). A falência dos diversos tratamentos pode ser atribuída então, e principalmente, ao diagnóstico tardio ( FERGUSON e SKINNER 1991 ) .

A experiência e os resultados obtidos na República Popular

da China, que detêm as maiores taxas de incidência para essa neoplasia no mundo, sugerem que a detecção precoce, através do rastreamento de populações assintomáticas sob risco para o carcinoma epidermóide do esôfago, possa diminuir as suas taxas de mortalidade.

Os rastreamentos populacionais em massa, realizados pelos chineses, utilizando o "balão citológico chinês" em indivíduos assintomáticos, têm permitido que entre 70.6 % e 74 % dos novos casos de carcinoma epidermóide do esôfago na China sejam descritos como casos "precoces" ( SHU 1983, QIONG SHEN 1984 ). Na experiência chinesa, o diagnóstico "precoce" tem levado a um tratamento também precoce dos pacientes que portam células cancerosas, e a taxa de sobrevida relatada neste grupo, tratado por cirurgia, atingiria entre 44 % e 90 % dos indivíduos ao final de cinco anos ( WU 1979, LI 1980, GUANG SEN 1986, HUANG 1984, FERGUSON & SKINNER 1991 ). Esses dados contrastam com os conhecidos no nosso meio e nos países ocidentais de um modo geral ( BRENTANO 1988, KATLIC 1990 ).

Uma abordagem desse problema, através da identificação precoce, exige que se identifiquem os fatores de risco numa determinada população e os indivíduos ou grupos a eles expostos. Nesses indivíduos então, poder-se-ia proceder a um processo de detecção do carcinoma, precocemente, ou das suas lesões precursoras. Vejamos os dados mais relevantes nessa área.

#### 1.4 FATORES E GRUPOS DE RISCO

Os fatores de risco para o desenvolvimento do carcinoma epidermóide do esôfago, descritos na literatura, enquadram-se em três categorias:

primeira. A exposição prolongada a agentes químicos e / ou físicos, principalmente os ambientais ;

segunda. As deficiências nutricionais de vitaminas e micronutrientes;

terceira. Certas doenças raras.

#### 1.4.1 Exposição Prolongada a Agentes Químicos ou Físicos

##### 1.4.1.1 Alcool e Tabaco

O álcool e o tabaco têm sido reconhecidos como os fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento do carcinoma epidermóide do esôfago, nos países ocidentais, desde a década de 1920 ( YOUNG & RUSSEL 1926, CRAVER 1932, MOSBACH & VIDEBACH 1955, SCHWARTZ et alii 1962 apud DAY, MUNOZ & GHADIRIAN 1982 ).

TUYNS & PEQUIGNOT em 1977, em estudo caso-controle considerado clássico, na província francesa da Bretagne, demonstraram um efeito independente, mas sinérgico, do álcool e do tabaco, com um efeito predominante do álcool quando a exposição a ambos os fatores era acentuada. Interessante é notar que nesse estudo, ao contrário de outros trabalhos anteriores , demonstrou-se a importância da quantidade total de álcool ingerida e não do tipo de bebida consumida. Esse aspecto foi, posteriormente, confirmado por outros autores, com relevância para os trabalhos de STEFANI e colaboradores no Uruguai, em 1990.

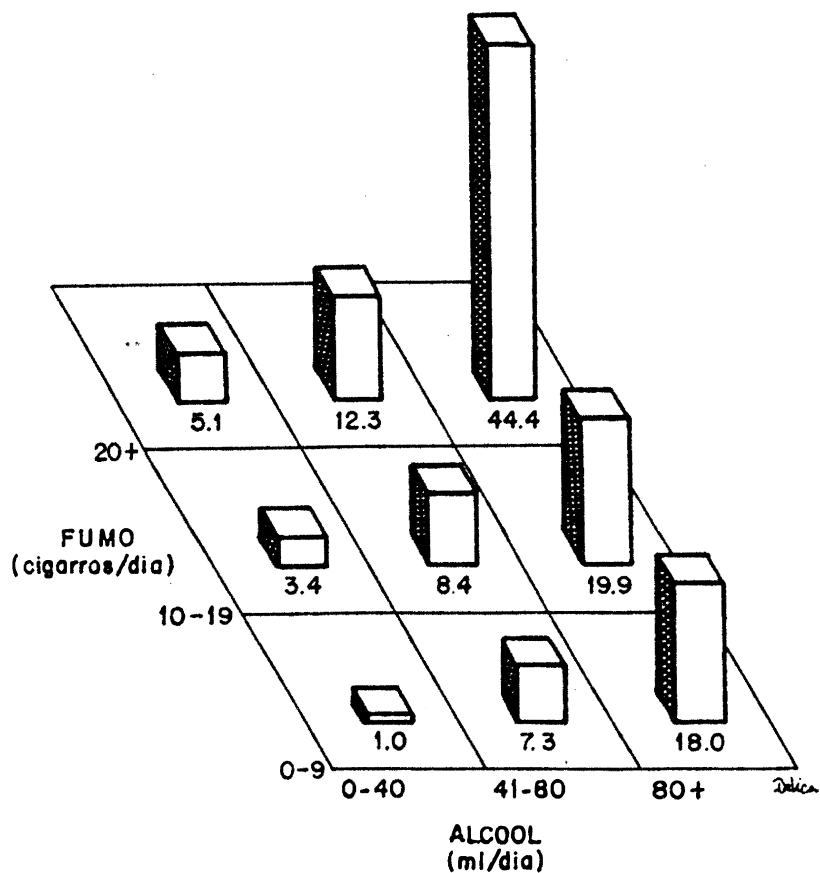


Figura 4. Risco Relativo para o Desenvolvimento do Câncer do Esôfago em Função do Consumo de Alcool e do Tabaco na Província de Bretagne ( França ).

WYNDER & BROSS já haviam sugerido em 1961, nos Estados Unidos, que o álcool e o tabaco tinham efeito sinérgico e dose-dependente na elevação do risco para esse tumor.

Também nos Estados Unidos, na população negra, urbana, especialmente no sexo masculino, tem-se encontrado uma alta taxa de mortalidade por esse tumor, sendo o fator de risco mais importante o consumo de bebidas alcoólicas ( KAMIONKOWSKI 1965, POTTERN 1981, ROGERS 1982 ).

DAY, MUNOZ & GHADIRIAN na sua extensa revisão ( 1982 ), ressaltam dois itens notáveis do ponto de vista epidemiológico, quanto à associação desse tumor com o consumo de álcool. O primeiro é a acentuada queda nas curvas de mortalidade por esse tumor no início do século XX, no Reino Unido e na Austrália, acompanhando uma diminuição paralela no consumo total de álcool nessas regiões. O segundo item interessante corresponde aos coeficientes de mortalidade para essa neoplasia, mais baixos do que os verificados na população geral, em subgrupos populacionais não expostos ao consumo de bebidas alcoólicas e/ou tabaco, tais como os Mormons nos Estados Unidos ( LYON 1976, ENSTRON 1980 apud DAY & MUNOZ, GHADIRIAN 1982 ).

É interessante notar, também, que nas áreas com as maiores incidências para esse tumor, como no Irã e na China, os principais fatores de risco ainda não estão identificados e o consumo do álcool e do tabaco não foram considerados

significativos em diversos estudos ( JONG 1974, COOK-MOZAFFARI 1979, LI 1981 apud DAY, MUNOZ & GHADIRIAN 1982 , LI 1989 ). Entretanto o estranho e popular hábito de deglutir os resíduos do tabaco ou do ópio restante nos cachimbos, na Africa do Sul e no Irã, parece ter um papel importante na etiologia dessa neoplasia (IRAN-IARC STUDY GROUP 1977, GHADIRIAN 1985, LU 1986).

O álcool não é considerado uma substância carcinogênica, mas sim um potencializador sinérgico, principalmente na indução de tumores epiteliais. Atuaria, provavelmente, produzindo lesões inflamatórias e estimulando a proliferação celular epitelial do trato digestivo superior, incluindo-se aí o esôfago ( STIC 1983, MAK 1987, HAENTJENS 1987, MUFTI 1989 ).

O efeito carcinogênico ( dose dependente ) do tabaco, por outro lado, tem sido amplamente reconhecido em todo o mundo, por inúmeros estudos e, classicamente, abordado nos trabalhos de DOLL & PETO ( 1976, 1978, 1981 ), bem como extensamente revisado por publicações periódicas do Ministério da Saúde nos Estados Unidos da América do Norte ( " U.S. DEPARTMENT OF HEALTH, EMPLOYMENT AND WELFARE" 1989 ).



#### 1.4.1.2 Ingestão de Infusões Quentes de Ervas

A ingestão de infusões de ervas ou "chás", tais como o "chá de papa-de-arroz" no Japão, o "chá-dos-arbustos" em Curaçao e o "mate" ou "chimarrão" ( *Ilex paraguayensis* ) dos gaúchos no Brasil, no Uruguai e na Argentina, tem sido identificada como fator de risco bem definido. Vários estudos caso-controle, em Porto Rico, em Cingapura, no Japão, no Irã, no Uruguai e no Brasil, demonstram uma forte associação entre o uso dessas infusões e o desenvolvimento do carcinoma epidermóide do esôfago ( MARTINEZ 1969, DE JONG 1974, SEGI 1975, COOK-MOZZAFFARI 1979, VASSALO 1985, VICTORA 1987, GHADIRIAN 1987, STEFANI 1990 ).

Uma forte associação entre o uso do "chimarrão" / infusões quentes de ervas e a presença de lesões precursoras ( esofagite crônica ) para o câncer na mucosa do esôfago foi também demonstrada, recentemente, em Pelotas, no Rio Grande do Sul, e no norte da China ( MUNOZ 1987, WAHRENDORF 1989, CHANG-CLAUDE 1990 ).

Apesar da presença de substâncias potencialmente carcinogênicas, tais como o tanino ( KIRBY 1960, MORTON 1968, SEGI 1975, YU 1988) no "chimarrão" e em outras infusões com vasto consumo popular, pesquisas preliminares têm sido negativas para uma possível ação mutagênica nessas infusões ( YAMASAKI & BARTSCH apud VICTORA 1987 ). Acredita-se que o mecanismo de

lesão possa ser a excessiva temperatura dessas infusões no momento em que são ingeridas. Essa temperatura excessiva causaria lesões térmicas da mucosa do esôfago e, provavelmente, facilitaria a ação de substâncias carcinogênicas na mucosa ( PELAYO CORREA 1982, GHADIRIAN 1987, STEFANI, 1990 ). YIORIS e colaboradores demonstraram em 1984, experimentalmente, que a ingestão de líquidos quentes, de fato, potencializa a ação de uma substância carcinogênica, a metil-nitro-nitrosoguanidina, na indução de tumores esofágicos em ratos "Wistar" .

No Rio Grande do Sul e no vizinho Uruguai, diversos estudos caso-controle têm definido que os consumidores de bebidas alcoólicas, do tabaco e do chimarrão constituem os indivíduos com maior risco para desenvolver o carcinoma epidermóide do esôfago ( VASSALLO 1985, VICTORA, MUNOZ & DAY 1987; MUNOZ, VICTORA & CRESPI 1987; STEFANI, MUNOZ & VICTORA 1990 ).

VICTORA, MUNOZ & DAY em 1987, no Estado do Rio Grande do Sul, realizaram um estudo caso-controle com 261 pacientes com carcinoma epidermóide do esôfago e 522 controles, determinando os seguintes riscos relativos para os fatores citados:

A.Indivíduos com consumo de 50 a 149 ml de álcool/ dia

Risco Relativo= 1.37;

B.Indivíduos com consumo entre 15 e 24 cigarros/dia

Risco Relativo= 4,26;

C.Indivíduos com consumo do chimarrão entre 500 ml a 1500 ml /dia

Risco Relativo= 3.60

D.Indivíduos com consumo combinado de " A" mais "B" (50 a 149 ml de álcool/ dia mais 15 a 24 cigarros /dia ):

Risco Relativo= 6.1

#### 1.4.1.3 Outros Agentes Físicos e Químicos

A presença de outros agentes físicos, tais como microscópicas fibras de sílica , tem sido apontada como fator de risco para o carcinoma epidermóide do esôfago. Essas fibras seriam, provavelmente, provenientes de sementes de gramíneas contaminantes da farinha de trigo consumidas por aquelas populações na China( O'NEILL 1982 ) e no Irã ( O'NEILL 1980 ). Essas fibras têm sido encontradas, em pacientes, profundamente encravadas na mucosa adjacente a tumores esofágicos. A

contaminação de alimentos por nitrosaminas e seus derivados, ou por micotoxinas, também tem sido identificada, preliminarmente, no norte da China, e o seu efeito promotor evidenciado em estudos experimentais em animais de laboratório ( LU 1986, CRADDOCK 1987-a, CRADDOCK 1987-b ).

#### 1.4.2 Deficiências Nutricionais de Vitaminas e Micronutrientes

Classicamente, as deficiências nutricionais específicas de vitaminas ou de micronutrientes são associadas à presença de doenças agudas ou crônicas específicas. A carência acentuada de vitamina C, por exemplo, é reconhecida como causa de uma doença aguda, o escorbuto. A carência de vitamina D, por outro lado, é indutora, na infância, do insidioso raquitismo. Entretanto há um crescente reconhecimento da associação entre as carências de vitaminas e/ou micronutrientes e o aparecimento das chamadas doenças crônicas degenerativas, tais como o câncer e as doenças cardiovasculares ( WEISBURGER 1991 ).

Várias deficiências desses elementos estão descritas em populações sob risco para o câncer do esôfago, tais como as carências da Riboflavina e da vitamina "A" na China e na Africa

do Sul ( YANG 1982, MELLOW 1983, JASKIEWICZ 1988 ), as carências da Riboflavina, do Caroteno e do Retinol na Rússia ( ZARIDZE 1986 ), da Riboflavina, da Vitamina "E" e do Acido Folínico na Africa do Sul ( JASKIEWICZ 1988 ), da Riboflavina, do Retinol e do Zinco na China ( WAHRENDORF 1989 ), e do Zinco nos Estados Unidos ( MELLOW 1983 ). O baixo consumo de frutas frescas e vegetais, provavelmente associado à deficiência de vitaminas e/ou micronutrientes, foi também identificado no Irã, no Uruguai e no Brasil ( Rio Grande do Sul); ( COOK-MOZZAFFARI 1979 , VASSALLO 1985, VICTORA 1987 ).

#### 1.4.3 Certas Doenças Raras

As estenoses por ingestão de soda cáustica, a síndrome hereditária "Tylosis palmaris et plantaris" e a presença de membranas mucosas no terço superior do esôfago ( Síndrome de Plummer-Vinson ou Patterson - Kelly ), são raras entidades associadas com o desenvolvimento do carcinoma epidermóide do esôfago ( HOWELL EVANS 1958, PELAYO CORREA 1982 ).

Em recente estudo em Liverpool, Inglaterra, com acompanhamento de 29 indivíduos com " Tylosis" através de endoscopias com biópsias periódicas, os autores identificaram com frequência esofagites agudas, acantoses de células claras,

inclusões celulares basofílicas e queratinização nos indivíduos jovens e displasias nos indivíduos com idade mais avançada ( ASHWORT 1991 ).

Em suma, entre os fatores de risco mais estudados e reconhecidos no desenvolvimento do carcinoma epidermóide do esôfago, os hábitos do consumo do tabaco e do álcool, quando usados em conjunto, seriam responsáveis por mais de 80 % dos casos de carcinoma epidermóide do esôfago na América Latina, na América do Norte, na Europa, na África do Sul e na Índia ( MARTINEZ 1969, AUDIGIER 1975, TUYNS & PEQUIGNOT 1977, CHILVERS 1979, JUSSAWALLA, 1981, VASSALLO 1985, VICTORA 1987, SEGAL 1988, YU 1988, STEFANI 1990 ). Os tumores associados às doenças raras, acima relatadas, comporiam apenas uma ínfima fração do total dos casos para esse tumor.

Merecem atenção, também as alterações metaplásicas no epitélio esofágico - o chamado epitélio de BARRETT . Essas metaplasias estão associadas com a presença de refluxo ácido gastroesofágico prolongado e poderiam, em até 10 a 15 % dos portadores, levar ao desenvolvimento de um outro tipo de câncer do esôfago, o adenocarcinoma ( REID 1991 ) . A prevalência dessa lesão precursora ao adenocarcinoma é estimada em 0.3 a 2 % em estudos retrospectivos envolvendo adultos com sintomas de refluxo gastroesofágico. A prevalência em estudos prospectivos varia entre 8 e 20 % dos indivíduos sintomáticos estudados ( PHILLIPS & WONG

1991 ). O adenocarcinoma, entretanto, é responsável, por menos de 5 % do número total de casos de neoplasias do esôfago ( YANG 1980, MORSON 1990 ).

## 1.5 LESOES PRECURSORAS

### 1.5.1 Lesões Precursoras ou Lesões Precancerosas?

A terminologia aplicada às lesões que antecedem a fase invasora dos carcinomas epiteliais foram abordadas, com clareza, por KOSS em 1975. PELAYO CORREA, em 1982, revisou o conceito e os critérios utilizados para a definição dessas lesões em relação às neoplasias do esôfago e do estômago . Esses autores comentam que os termos "lesão precancerosa" ou "lesão premaligna" têm a conotação implícita de "lesão antecedente, inevitavelmente progredindo ao carcinoma invasor". Essa conotação poderia levar a uma interpretação potencialmente perigosa, ou seja , a necessidade de remoção obrigatória da "lesão precancerosa". Entretanto sabe-se que muitas das chamadas "lesões precancerosas" em diferentes epitélios não evoluem, inexoravelmente, para o carcinoma invasor . Isso tem sido evidenciado no epitélio escamoso da cérvice uterina ( KOSS 1963, FERENCZI 1987 ), nos epitélios do chamado trato aero-digestivo , com especial atenção ao epitélio brônquico, classicamente descritos por AUERBACH ( 1979 ), e no epitélio da bexiga e dos ureteres ( BRAUN 1982 ) . Cautela deve ser também exercida,



levando-se em conta que a interpretação de um determinado fenômeno ou achado, é suscetível à variabilidade significativa entre observadores distintos e, em relação ao mesmo observador em momentos distintos, sendo, portanto, sujeita a erro ( FLETCHER 1989 ).

PELAYO CORREA propõe o termo "lesão precursora" como mais aceitável, pois implica em alterações teciduais que precedem o câncer, cronologicamente, mas que não levam, inevitavelmente, à doença cancerosa invasora.

#### 1.5.2 Diagnóstico das Lesões Precursoras

O aumento na incidência e a falência terapêutica atribuída, principalmente, ao diagnóstico tardio, têm dirigido esforços para a detecção precoce do carcinoma epidermóide do esôfago. Entretanto as medidas adotadas, incluindo-se aí as tentativas de diagnóstico endoscópico do câncer na fase "precoce", não têm sido suficientes para melhorar, significativamente, a sobrevida nesses pacientes ( SUGIMACHI 1989 - a, SUGIMACHI 1989 - b , MOSES 1991, GOSEKI 1992 , SUGIMACHI 1992 ). Há, portanto, um crescente interesse na detecção das lesões que antecedem o desenvolvimento desse tumor , as chamadas lesões precursoras .

Essas lesões precursoras, detectadas numa fase assintomática, poderiam permitir uma melhor abordagem terapêutica para este problema ( GUANG-SEN 1986, WAHRENDORF 1989, MOSES 1991 ).

Há extensa documentação de alterações morfológicas em "anima nobile", antecedendo por longos períodos o aparecimento de neoplasias invasoras em outros epitélios, como por exemplo na cervice uterina ( KOSS 1963 ), no epitélio brônquico de tabagistas ( AUERBACH 1979) e no epitélio da bexiga urinária ( BRAUN 1982 ). No esôfago, diferentes lesões têm sido descritas antecedendo o aparecimento do carcinoma epidermóide do esôfago. O relato dessas lesões é crescente nos últimos 15 anos, por diferentes grupos de investigadores em locais como o Irã, a China, a África do Sul, a Índia e o Brasil (Rio Grande do Sul) e os Estados Unidos ( AUERBACH 1965, CRESPI 1979, MUNOZ 1982, CRESPI 1984 - a, CRESPI 1984 - b, PELAYO CORREA 1982, MUNOZ 1987, GOSWAMI 1987, GUANREI 1987, QIU 1988, WAHRENDORF 1989, CHANG-CLAUDE 1990, JACOB 1990 ).

Experimentos com animais em laboratório, utilizando substâncias carcinogênicas do tipo nitrosaminas, também têm descrito lesões na mucosa esofágica em diferentes espécies animais, tais como camundongos, ratos e chimpanzés ( ADAMSON 1977, RUBIO 1982, RUBIO 1983, RUBIO 1987, RUBIO 1988, RUBIO 1989, KRUEL 1992 ). Essas lesões, esofagites crônicas, atrofia do

epitélio, displasias e, numa maior frequência, papilomas, são semelhantes às descritas em seres humanos e precedem ou acompanham o desenvolvimento do carcinoma epidermóide esofágico ( KRUEL 1992 ).

#### 1.5.2.1 O Diagnóstico pelo Exame Histopatológico

As lesões descritas nos indivíduos assintomáticos, sob risco para esse tumor, são obtidas através de biópsias da mucosa esofágica, por pinçamento endoscópico e estudadas pelo método histopatológico ( CRESPI 1979, CRESPI 1982, MUNOZ 1984, GUANREI 1987, GOSWAMI 1987, QIU 1988, WAHRENDORF 1989, CHANG-CLAUDE 1990 ) . A histopatologia é considerada o "padrão-ouro" para o diagnóstico dessas lesões precursoras, entretanto vários trabalhos têm indicado que a distribuição dessas lesões são focais ou multifocais ( USHIGOME 1967 , FONTES 1989, FONTES 1991, KUWANO 1991, NAGAMATSU 1992 ) e não visualizáveis ao exame endoscópico simples( MONNIER 1981, LIGHTDALE 1984 - a, SAVARY 1985, SEITZ 1990, BARROS 1992, GRUBER 1992 ) estando , portanto, sujeitas a significativo erro de amostragem.

Tem-se tornado popular, no diagnóstico do câncer "precoce" do esôfago, o uso da cromatoscopia, ou seja, um borrifamento da mucosa com uma solução de lugol ou azul de toluidina durante a

endoscopia, tal como tem sido largamente utilizada, com o mesmo propósito, na mucosa do colo uterino ( teste de SCHILLER ).

A cromatoscopia parece ser um método valioso na detecção do câncer precoce do esôfago, entretanto os resultados preliminares, na detecção de lesões precursoras, são ainda controvertidos ( AKASAKA 1976, NISHIZAWA 1984, ENDO 1986, MUNK-WIKLAND 1987, ENDO 1988, JACOB 1990, FERRARI Jr. 1991 ).

A utilização do exame histopatológico obtido pela endoscopia com biópsias do esôfago, com ou sem a cromatoscopia, como método para rastreamento "em massa", entretanto, ainda é inviável devido aos altos custos do equipamento necessário.

#### 1.5.2.2 O Diagnóstico pelo Exame Citopatológico

A sensibilidade diagnóstica do exame citopatológico é muito elevada quando a colheita é dirigida à lesão suspeita através de escovas inseridas no endoscópio ( vide Tabela 3 ).

Tabela 3. Sensibilidade Diagnóstica para Tumores do Trato Digestivo Alto pelo Exame Citopatológico ( Escovamento ) e Histopatológico ( Biópsias por Pinças ) colhido através da Endoscopia

| Sensibilidade Diagnóstica ( % ) |           |            |               |
|---------------------------------|-----------|------------|---------------|
| Autores                         | Citologia | Histologia | Combinação    |
| Behnard et alii                 | 92        | 86         | não calculado |
| Cook et alii                    | 85        | 86         | 91            |
| Kobayashi & Kasugai             | 84        | 77         | 88            |
| Lan                             | 94        | 91         | 98            |
| Prolla et alii                  | 91        | 81         | 100           |
| Qizilbash et alii               | 89        | 93         | 95            |
| Shangai Group                   | 77        | 74         | 88            |
| Witzel et alii                  | 85        | 83         | 96            |
| Young & Hughes                  | 92        | 69         | não calculado |

modificado de Wang et alii, 1991

O uso da colheita de material celular, simples e com baixo custo ( portanto sem a utilização da endoscopia ) para diagnóstico de tumores do estômago e do esôfago, foi descrito em 1909 por MARINI e , posteriormente, por LOEPER & BINET em 1912 ( apud PROLLA & TAEBEL 1965 ). Entretanto foi somente após a década de 1940 que aumentou o entusiasmo com a abordagem diagnóstica pela citopatologia desses tumores ( PANICO & PAPANICOLAOU 1950, RUBIN 1953, SHEN 1963, PROLLA & TAEBEL 1965, SHU 1985 ). Vários modelos de instrumentos para

colheita de material celular do esôfago foram desenvolvidos. O primeiro foi um balonete recoberto por uma malha de seda ( PANICO & PAPANICOLAOU 1950 ), seguido após pela criação de diminutas escovas de "nylon"( DOWLATASHI 1985 - a, DOWLATASHI 1985 - b ), até cápsulas-escovas descartáveis ( JASKIEWICKZ 1987, JASKIEWICKZ 1988, JASKIEWICKZ 1989 ). Após a descrição original de PANICO & PAPANICOLAOU, diferentes modelos de balonetes de borracha ou "látex", infláveis, recobertos por malhas com superfícies abrasivas, foram utilizados na Africa do Sul( BERRY 1981 ), nos Estados Unidos ( TSANG 1987, GREENEBAUM 1984, KORSTEN 1985, JACOB 1990 ) .

Entretanto é na República Popular da China aonde se tem utilizado, em larga escala, um balonete inflável, recoberto por uma superfície com delicadas ranhuras, o chamado " balão citológico chinês", principalmente o denominado "número 76" ( LI 1980, COORDINATING GROUP FOR THE RESEARCH OF ESOPHAGEAL CANCER 1983, SHU 1985 ). Na China, a exatidão diagnóstica ( "accuracy" ) da citopatologia pela técnica com o balão citológico é de 90 % para o diagnóstico do câncer assintomático, presumivelmente com pequenas dimensões e sem obstrução da luz esofágica ( SHU 1985 ). Em Chicago , o estudo citopatológico de 11 pacientes com doença avançada identificou células displásicas em 2 e carcinomatosas em 9 indivíduos ( TSANG et alii 1987 ). Em Nova Iorque, num trabalho conjunto de GREENEBAUM, KOSS & SHU em 11 pacientes com

câncer avançado do esôfago, em 4 detectaram-se células malignas, em 3 displasias, em 2 atipias e, em outros dois, células normais. Num grupo de 85 pacientes assintomáticos com história progressiva de tumores de cabeça e pescoço, esses mesmos autores encontraram 4 com células malignas, 3 com displasias e 15 com atipias ( GREENEBAUM 1984 ). Em recente trabalho no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em 19 pacientes com tumores exofíticos com estenose parcial do esôfago, encontramos células malignas em 5, displasia em 1, atipias celulares de baixo grau em 8 e células normais em 2 indivíduos ( BARROS 1992 ).

O diagnóstico citopatológico das chamadas lesões precursoras pelo balão citológico tem mostrado grande variabilidade nas frequências dos achados citopatológicos, especialmente quanto às chamadas "displasias". Talvez essa variabilidade reflita diferentes prevalências dessas lesões em distintos locais, mas isso também pode ser devido à falta de critérios diagnósticos uniformes, ( SHU 1985, BERRY 1981, JACOB 1990 ). As dificuldades na interpretação do método citopatológico não são exclusivas para as lesões precursoras do esôfago, sendo encontradas, também, no diagnóstico em outros órgãos. Especialmente no exame citopatológico do colo uterino, o chamado "Teste de Papanicolaou", muitos questionamentos têm sido levantados sobre as suas conclusões diagnósticas ( NATIONAL CANCER INSTITUTE

WORKSHOP 1989 ). Naquele encontro histórico, realizado em Washington, D.C., vários especialistas concluíram os seguintes pontos sobre o exame citopatológico da cérvice uterina:

1. a reproducibilidade das lesões precursoras do colo uterino é baixa, especialmente para as chamadas lesões "displásicas", mesmo entre patologistas experientes. Isto, provavelmente, é devido, primeiro, à falta de uma definição clara e de critérios uniformemente aplicados para o diagnóstico dessas lesões e, segundo, ao grande número de categorias diagnósticas ( cinco , originalmente, com várias subdivisões posteriores ) utilizadas desde a proposta de PAPANICOLAOU. Isto aumentaria as probabilidades de não concordância entre diferentes observadores;

2. estudos de acompanhamento por longos períodos demonstraram que a morfologia dessas lesões não prediz o seu comportamento ou evolução para o carcinoma invasor e cautela deve ser exercida nas condutas induzidas por resultados desse exame;

3. a proposição inicial de PAPANICOLAOU para descrever os achados em cinco categorias tem sido acrescentada por subcategorias, não havendo uniformidade nos relatórios diagnósticos de diferentes laboratórios ;



4. é necessária uma nova maneira simplificada para relatar os achados citopatológicos, sendo sugerida a seguinte:

a. material adequado -----> Sim

-----> Não

b. achados

----> Normais

----> Anormais -----> Inespecíficos

-----> Lesão intraepitelial escamosa

-----> Baixo Grau

-----> Alto Grau

Essa proposta, que vem sendo implementada nos Estados Unidos da América do Norte, eventualmente, poderia ser aplicada a uma classificação dos achados citopatológicos em mucosa esofágica.

### 1.5.3 Tipos de Lesões Precursoras

PELAYO CORREA, em 1982, sugeriu classificar as lesões precursoras do câncer do esôfago em dois grupos:

1. lesões "menos avançadas" cujas alterações morfológicas são semelhantes a outros processos benignos e não envolvem a proliferação de clones celulares com fenótipos neoplásicos. Aqui se agrupam as lesões inflamatórias ( esofagites ), as atróficas, as hiperplásicas e as metaplásicas.;

2. lesões "mais avançadas", consistindo de clones de células com fenótipos anormais morfolologicamente, principalmente expressos por irregularidades nucleares acentuadas e perda de polaridade.

São consideradas "perigosas" e usualmente descritas como "displasias".

Utilizaremos a seguir o esquema proposto por PELAYO CORREA para revisar as lesões descritas, na literatura, como "candidatas" a "lesões precursoras":

### 1.5.3.1 Lesões Precursoras "menos avançadas"

#### ESOFAGITES CRÔNICAS ( Figuras 23 a 26 )

As esofagites crônicas são as lesões mais freqüentemente descritas em populações sob alto risco para o carcinoma epidermóide do esôfago. Em um estudo no norte do Irã, CRESPI e PELAYO CORREA ( 1979 ) identificaram um tipo de esofagite crônica em 86 % de 430 indivíduos estudados. Esse tipo de esofagite crônica, geralmente assintomática, seria caracterizado por um infiltrado linfoplasmocitário, mesmo nos seus estágios mais iniciais, envolvendo difusamente os terços médio e distal do esôfago. Esse tipo de esofagite crônica, encontrada também em outras populações, como na China, na Africa do Sul e na Índia, sob alto risco para o carcinoma epidermóide do esôfago ( CRESPI 1987, OETTLER 1986, GOSWAMI 1987, WAHRENDORF 1989, CHANG-CLAUDE 1990 ) aparentemente difere da " esofagite por refluxo gastroesofágico " ( CRESPI 1984 ). Essa última é descrita, principalmente, em indivíduos sintomáticos com "dispepsia", "pirose" ou "dor epigástrica" e, ao exame histopatológico, envolve, preferencialmente, o segmento mais distal do esôfago, com hiperplasia da camada basilar e elevação das papilas da mucosa nos seus estágios iniciais ( ISMAIL-BEIGI 1970, ISMAIL-BEIGI 1974, MITROS 1988, FRIERSON 1990, MORSON 1990 ). Somente nos seus estágios mais avançados estabelece-se um infiltrado

linfoplasmocitário difuso, podendo ser acompanhado por polimorfonucleares e/ou eosinófilos. Nesse estágio mais avançado da "esofagite por refluxo gastresofágico", as alterações seriam semelhantes às encontradas na forma "epidêmica", embora a presença de eosinófilos seja, crescentemente, valorizada como indicativa de "refluxo" ( SEEFELD 1977, PELAYO CORREA 1982, WINTER 1982, SHUB 1985, FRIERSON 1990 ).

Vários trabalhos na última década têm mostrado a correlação entre a alta frequência das "esofagites crônicas" e a alta incidência de câncer do esôfago em certas regiões na China, na África do Sul, na região de Kashmir na Índia e em Pelotas, no Rio Grande do Sul ( CRESPI 1984, OETTLER 1986, GOSWAMI 1987, GUANREI 1987, QIU 1988, WAHRENDORF 1989, MUNOZ 1987, CHANG-CLAUDE, 1990 ). A esofagite crônica, encontrada desde a adolescência nessas regiões sob risco , tem sido também associada a fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento do carcinoma epidermóide do esôfago, tais como a ingestão de chás em alta temperatura ou como o "chimarrão" ( MUNOZ 1987, CHANG-CLAUDE 1990, VICTORA 1990 ). Entretanto, em recente estudo de necrópsias de mucosa esofágica realizada na África do Sul, não se encontrou diferenças na frequência de esofagite crônica entre indivíduos com alto e baixo risco para o câncer do esôfago ( JASKIEWICZ 1992 ).

E interessante notar, também, no trabalho original de

CRESPI e colaboradores ( 1979 ), uma descrição endoscópica de "aspecto rugoso acompanhado por placas esbranquiçadas nos terços médio e distal, poupando a mucosa esofágica do segmento precárdico". Em estudos posteriores, sugere-se uma correlação entre esses achados endoscópicos e a histopatologia correspondente à esofagite crônica ( CRESPI 1984, OETTLER 1986 ), entretanto isso não tem sido confirmado por outros autores ( MUNOZ 1987, GOSWAMI 1987, FERRARI JR 1991, GRUBER 1992 ).

#### ACANTOSE GLICOGENICA

O termo acantose glicogênica tem sido usado para descrever diminutos pólipos sésseis, em geral oblongados, com diâmetros variando entre 1 e 20 mm no terço médio e distal do esôfago ( MORSON e JASS 1990 ). Essas minúsculas formações, facilmente identificáveis ao exame endoscópico, são caracterizadas histologicamente por acantose de células superficiais do epitélio esofágico, repletas com material glicogênico, fortemente reagentes à coloração com o Acido Periódico de SCHIFF ( PAS positivas ), principalmente após a digestão por diastases. A frequência com que é encontrada é variável, podendo estar presente entre 5 e 100 % dos indivíduos em diferentes estudos com

populações sem risco definido para neoplasias ( BENDER 1973 & CLEMENCEAU 1974 apud STERN 1980, GLICK 1982 , MORSON & JASS 1985 ). JASKIEWICZ, em 1992, na Africa do Sul, em extenso estudo da mucosa esofágica por necrópsias, não encontrou diferença na frequência de acantose glicogênica entre indivíduos com alto e baixo risco para o câncer do esôfago. Provavelmente essa alteração não deva ser considerada como "lesão precursora".

#### ACANTOSE DE CELULAS CLARAS ( Figuras 24 e 25 )

A coloração com a hematoxilina-eosina, essas células são encontradas em pequenos agrupamentos no epitélio esofágico e são PAS negativas. Têm o seu citoplasma relativamente aumentado e com aspecto claro e núcleos levemente irregulares ou picnóticos e são, por essa razão, descritas na literatura internacional como "balloon cells" ou como "clear cell acanthosis" quando se projetam para a superfície aumentando a espessura do epitélio ( MORSON e JASS 1985, JESSURUN 1988 apud FRIERSON 1990, FRIERSON 1990 ). Essas alterações celulares podem ser encontradas em indivíduos sob risco para o câncer esofágico ( CRESPI 1979, CRESPI 1982, MUNOZ 1982, CRESPI 1984, GOSWAMI 1987 ), mas também em pacientes com refluxo gastroesofágico, esofagites por

quimioterapia e nos epitélios recobrando tumores submucosos ( FRIERSON 1990 ). Estudos imunohistoquímicos determinaram a presença de albumina e cadeias leves de imunoglobulinas e a presença de queratina parece diminuída nessas células quando comparadas com as do epitélio normal ( JESSURUN 1988 apud FRIERSON 1990 ). Também têm sido descritos em indivíduos, principalmente idosos e, em outras populações, sem risco definido. O seu papel como lesão precursora é incerto ( PELAYO CORREA 1982 , MORSON & JASS 1985 ).

#### LEUCOPLASIA

Descritas em estudos endoscópicos em regiões sob alto risco para o câncer do esôfago no Irã e na China ( CRESPI 1979, MUNOZ 1982, CRESPI 1984 ), considera-se que as leucoplasias do esôfago, ao contrário do que ocorre na mucosa bucal ou na vulva, não tenham implicações como lesão precursora ao carcinoma epidermóide esofágico ( SHARP 1931, ETIENNE 1969, PELAYO CORREA 1982, ZARIDZE 1985, KAYE 1987, MORSON & JASS 1985 ).

## ATROFIA EPITELIAL

O adelgaçamento do epitélio por rarefação das camadas celulares suprapapilares associada à queratinização e hiperplasia basilar, tem sido encontrada em populações sob risco para o carcinoma epidermóide do esôfago no Irã, na China, e na população negra de Nova Orleans ( CRESPI 1979, MUNOZ 1982, CRESPI 1984, PELAYO CORREA 1982 ). ADAMSON descreve achados semelhantes no seu estudo experimental com chimpanzés ( 1977 ).

Vários autores especulam que a atrofia epitelial seria uma "lesão precursora" representando uma fase intermediária na evolução das esofagites crônicas para as lesões displásicas ( PELAYO CORREA 1982, DAY, MUNOZ & GHADIRIAN, 1982 ).

## FIBROSE DA SUBMUCOSA

KOLYSHEVA, em 1974, descreve como muito freqüente a presença de fibrose da submucosa em indivíduos sob risco para o carcinoma epidermóide do esôfago na Ásia central, mas não identificamos outros relatos na literatura.



## PAPILOMAS

São lesões exofíticas, vegetantes, geralmente com pequenas dimensões ( até 5 mm no seu maior diâmetro ) ( COLINA 1980 ) e têm sido descritas, raramente, em populações sob risco ( PELAYO CORREA 1982 ). Em experimentos animais, são bastante freqüentes e consideradas como lesões paraneoplásicas e não precursoras do carcinoma epidermóide do esôfago ( RUBIO 1983, KRUEL 1992 ).

### 1.5.3.2 Lesões precursoras "mais avançadas"

#### DISPLASIAS ( Figura 27 )

A proliferação de células atípicas com macronucleose, alterações marcadas da cromatina, perda de polaridade celular e desorganização da arquitetura epitelial, é a característica desse estágio mais avançado das chamadas " lesões precursoras" ( PELAYO CORREA 1982 ). Essas lesões são as mais descritas na literatura , por um provável maior potencial evolutivo para o carcinoma. Há grande variação na frequência de " displasias " relatadas ao exame histopatológico do esôfago. POSTLETHWAIT, em 1956, relatou somente 0.2 % dos casos nos Estados Unidos, enquanto necrópsias no Japão relatam 12 % ( MUKADA 1976 apud PELAYO CORREA 1982 ). Exames histopatológicos obtidos por biópsias endoscópicas revelaram até 7,9 % de positividade para displasias, em indivíduos sob alto risco na China e no Irã ( CRESPI 1982, MUNOZ 1982, CRESPI 1984 ) Outros autores demonstraram não só significativas diferenças nas frequências de displasias entre regiões de alto e baixo risco para o câncer do esôfago, respectivamente 36 % e 6 %, mas também a sua evolução para a malignidade ( GUANREI 1988 ) .

Na Africa do Sul, recentemente, em estudos post-mortem, foi relatada também uma alta frequência de displasias ( 7,5 % ) em

indivíduos sob alto risco ao câncer do esôfago quando comparados com indivíduos sob menor risco ( JASKIEWICZ 1992 ).

Estudos de rastreamento populacional em indivíduos sob risco para esse câncer na China, através do exame citopatológico, relatam também uma alta frequência de lesões displásicas. Na região de maior risco ( Linxian ), até 20 % dos indivíduos eram portadores de displasias ( YANG 1980 ). BERRY, em 1981, na África do Sul, relata uma frequência de 5 % em 500 indivíduos sob alto risco.

Na cidade de Nova Iorque, um estudo de 85 pacientes assintomáticos, com história progressiva de tumores da cabeça e do pescoço, e, portanto, sob risco para tumores sincrônicos nas vias aereo-digestivas, encontrou displasias em 8,2 % dos indivíduos ( GREENEBAUM 1984 ). JACOB, em 1990, relata uma frequência de 15 % de displasias, detectadas por um balão citológico inflável recoberto por uma malha de seda, semelhante ao dos chineses, numa população de 255 alcoolistas e tabagistas em Chicago, nos Estados Unidos. Entretanto em exames subseqüentes citotopatológicos e/ou histopatológicos, a grande maioria das chamadas "displasias" foram classificadas como exames "normais" ou "esofagites".

Em exames histopatológicos da mucosa esofágica em animais submetidos a substâncias carcinogênicas, vários graus de displasia são encontrados, consistentemente, precedendo ou acompanhando a presença de carcinoma invasor ( ADAMSON 1977,

RUBIO 1983, KRUEL 1992 ). Estudos experimentais na China, utilizando-se de nitrosaminas em camundongos ou ratos "Wistar" relatam a indução de diversos graus de displasias e a sua rápida evolução para carcinoma em curtos períodos de observação ( CAI 1980 apud YANG 1980 ).

KRUEL ( 1992 ), em Porto Alegre, induziu várias lesões precursoras e carcinomas epidermóides em camundongos. Através de colheita sob visão direta, após o sacrifício dos animais, esse autor observou uma frequência de lesões displásicas, em 5,9 a 24,7 % dos animais estudados.

As lesões precursoras nas doenças raras e associadas com o desenvolvimento do carcinoma epidermóide do esôfago antes citadas ( estenoses por ingestão de soda cáustica, síndrome de PLUMMER-VINSON ou PATTERSON-KELLY ), não estão bem documentadas, exceto por um recente relato numa família com " Tylosis palmaris et plantaris ", aonde os autores descrevem, através do exame histopatológico obtido por biópsias endoscópicas, a presença de esofagites agudas, acantose de células claras e queratinização epitelial em vários indivíduos. Entretanto displasias foram encontradas em 4 entre 29 indivíduos na faixa etária mais avançada desse grupo ( ASHWORTH 1991 ). Alterações metaplásicas esofágicas, associadas com refluxo ácido gastroesofágico, podem preceder o desenvolvimento de displasias e/ou do Adenocarcinoma do Esôfago, em até 10 a 15 % dos portadores do chamado epitélio de BARRETT ( SKINNER 1983 ).

Tabela 4. Achados descritos na Literatura como "Lesões Precursoras" ao Câncer do Esôfago - Exames Histopatológico e Citopatológico

---

| Exame Histopatológico                              | Exame Citopatológico |
|--|----------------------|
| A. Lesões "menos avançadas"                        |                      |
| Esófagites Crônicas                                |                      |
| ("Muito Leve", "Leve"<br>"Moderada" e "Acentuada") |                      |
| Acantose Glicogênica                               |                      |
| Acantose de "Células Claras"                       |                      |
| Atrofia Epitelial                                  |                      |
| Fibrose Submucosa                                  |                      |
| Papilomas  |                      |
| Leucoplasia  |                      |
| Metaplasias  |                      |
| B. Lesões "mais avançadas"                         |                      |
| Displasias   | Displasias           |
| "Leves"  | "Leves"              |
| "Moderadas"  | "Moderadas"          |
| "Acentuadas"                                       | "Acentuadas"         |

---

OBJETIVOS

## 2. OBJETIVOS

### " ESTUDO I "

Utilizar o Balão Citológico Chinês para:

- " a " - testar a TOLERABILIDADE dos pacientes a esse exame;
- " b " - determinar o SUCESSO A INTRODUÇÃO do balão e a RECUPERAÇÃO DE MATERIAL CELULAR adequado;
- " c " - CLASSIFICAR os achados citológicos em quatro categorias diagnósticas semelhantes às utilizadas pelos chineses;

### " ESTUDO II "

" ESTUDO II - a ". DETECTAR LESOES PRECURSORAS e suas frequências relativas ao EXAME HISTOPATOLOGICO das biópsias colhidas por pinça endoscópica através da endoscopia em indivíduos com MAIOR RISCO para o carcinoma epidermóide do esôfago ( exposição simultânea ao consumo de álcool, fumo e chimarrão ) e em indivíduos com MENOR RISCO ( exposição única ao consumo de álcool OU fumo OU chimarrão ) e comparar os seus resultados;

" ESTUDO II - b ". DETECTAR LESOES PRECURSORAS e suas frequências relativas ao EXAME CITOPATOLOGICO do esfregaço do material celular colhido pelo balão citológico chinês em indivíduos com MAIOR RISCO e MENOR RISCO para o carcinoma epidermóide do esôfago ;

### ESTUDO III "

Comparar os resultados do exame citopatológico com os do exame histopatológico e determinar a sua SENSIBILIDADE e ESPECIFICIDADE:

" a " - no grupo de MAIOR RISCO;

" b " - no grupo de MENOR RISCO;

" c " - nos grupos MAIOR e MENOR RISCO combinados.



## MATERIAL E MÉTODOS

### 3. Material e Métodos

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelas comissões de ética e científica de cada instituição participante na cidade de Porto Alegre ( HOSPITAL PSIQUIATRICO SAO PEDRO DA SECRETARIA DE SAUDE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL , FUNDAÇÃO UNIVERSITARIA DE GASTROENTEROLOGIA E HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL ).

#### 3.1 Seleção dos Pacientes

A seleção procurou maximizar a possível presença de lesões precursoras nos indivíduos estudados, no grupo de "Maior Risco", exigindo a presença simultânea dos três principais fatores de risco conhecidos para o carcinoma epidermoide do esôfago no Rio Grande do Sul ( consumo de bebidas alcólicas, consumo do tabaco e consumo do chimarrão ) para a entrada no protocolo. No grupo "Menor Risco" procurou-se, ao contrário, minimizar a presença dos fatores de risco mencionados, aceitando-se, para a entrada no protocolo, a presença de no máximo um dos fatores de risco. Os pacientes de dois locais distintos ( internação da Unidade de

Alcoolismo do Hospital São Pedro e ambulatório da Fundação Universitária de Gastroenterologia ) eram submetidos a um breve questionário sobre fatores de riscos ( ver ANEXO 1 ) e um escore era confeccionado ( Tabela 5 ).

Tabela 5. Escore no Questionário de Fatores de Risco

---

A. Consumo maior do que 80 gramas de etanol/dia por mais de 10 anos = Um ( 01 ) ponto;

B. Consumo maior do que 20 cigarros ou assemelhados/dia por mais de 10 anos = Um ( 01 ) ponto;

C. Consumo maior do que 500 ml de chimarrão/dia por mais de 10 anos = Um ( 01 ) ponto;

---

Os pacientes foram selecionados da seguinte maneira:

1) Pacientes do "ESTUDO I"

Entre 3824 pacientes internados na Unidade de Alcoolismo do Hospital São Pedro entre março de 1986 e março de 1988, a maioria ( aproximadamente 75 % ) esteve internada por um período inferior a cinco dias, recebendo alta antes do dia da semana utilizado para o seminário / exame citológico semanal ( Vide adiante ). Aproximadamente, outros 5 a 10 % dos pacientes internados apresentavam complicações clínicas graves, tais como a Síndrome de Wernicke - Korsakoff, " Delirium tremens ", convulsões generalizadas recorrentes e infecções bacterianas

graves. Todos esses pacientes foram considerados " perdidos " para o estudo. Seiscentos e quinze ( 615 ) pacientes foram voluntários para o estudo entre o quinto e o décimo-segundo dia da internação e foram avaliados pelos seguintes critérios:

#### CRITERIOS DE INCLUSAO

- A. Voluntarização para o estudo após aula expositiva /seminário semanal e consentimento informado;
- B. Sexo masculino;
- C. Idade igual ou maior a 30 anos;
- D. ESCORE no questionário = TRES (03)

#### CRITERIOS DE EXCLUSAO

- E. Sinais de encefalopatia por qualquer etiologia;
- F. Sinais de hipertensão portal descompensada ( ascite);
- G. História de hematêmese/melena nos 30 dias anteriores ao estudo;
- H. Icterícia;

Duzentos e oitenta e nove ( 289 ) pacientes entre seiscentos e quinze ( 615 ) voluntários preencheram esses critérios e entraram no estudo.

## 2) Pacientes do "ESTUDO II"

### a) Pacientes com "Maior Risco"

Entre 657 pacientes internados na mesma Unidade de Alcoolismo antes citada, entre março de 1990 e março de 1991, 70 % esteve internada por um período muito breve ( menor do que cinco dias ). Novamente, 5 % dos pacientes internados apresentaram complicações clínicas graves como as descritas acima no "ESTUDO I". Todos esses indivíduos foram considerados " perdidos " para o estudo. Cento e cinquenta e dois ( 152 ) pacientes voluntarizaram-se e 60 foram selecionados pelos mesmos critérios acima descritos ( ESTUDO I ) e estudados pelo balão citológico chinês e pela endoscopia digestiva alta para a obtenção do exame citopatológico e para a obtenção do exame histopatológico, respectivamente.

Chamamos a esse grupo de "Maior Risco" devido ao seu ESCORE 3.

### b) Pacientes com "Menor Risco"

Entre 148 pacientes ambulatoriais encaminhados, consecutivamente, ao Serviço de Gastroenterologia da Fundação Universitária de Gastroenterologia para a realização de endoscopia digestiva alta, por várias indicações ( epigastralgia,

pirose, má digestão ou controle endoscópico de úlcera gástrica ), entre março e maio de 1990, 97 foram também estudados pelo balão citológico chinês e pela endoscopia digestiva alta após seleção pelos seguintes critérios:

#### CRITERIOS DE INCLUSAO

- A. Consentimento informado;
- B. Sexo Masculino;
- C. Idade maior ou igual a 30 anos;
- D. ESCORE no questionário = UM ( 01 )

#### CRITERIOS DE EXCLUSAO

- E. Sinais de encefalopatia por qualquer razão;
- F. Sinais de hipertensão portal descompensada (ascite);
- G. História de Hematêmese / Melena nos 30 dias anteriores ao exame ;
- H. Icterícia;
- I. Disfagia.

Chamamos esse grupo de "Menor Risco" devido ao seu ESCORE 1.

Todos os pacientes no ESTUDO II foram submetidos à breve anamnese e ao exame físico com o objetivo de detectar lesões grosseiras indicativas de desnutrição vitamínica tais como: 1) cegueira noturna e / ou xerose ( DEFICIENCIA DE VITAMINA "A" ); 2) estomatite angular, glossite, atrofia das papilas da língua, lesões pelagróides ( DEFICIENCIA DE RIBOFLAVINA ); 3) palidez intensa ( anemia por DEFICIENCIA DE ACIDO FOLICO ); 4) cabelos muito finos, crostas eritematosas nas narinas ou na região peribucal, exantema pápulo-pustular ( DEFICIENCIA DE ZINCO ).



### 3.2 " ESTUDO I "

#### Estudo da Tolerabilidade ao Balão Citológico Chinês, Grau de Sucesso à Colheita de Material Celular e Classificação dos Achados Citopatológicos

Neste estudo procurou-se determinar, primeiro, a tolerância dos pacientes ao exame com o balão citológico chinês. Segundo, determinar o sucesso na colheita de material celular esofágico e, terceiro, reconhecer e elaborar uma classificação das alterações citopatológicas presentes. Foram estudados os pacientes internados pela Síndrome de Dependência ao Alcool ( BERTOLOTE 1987 ), na Unidade de Alcoolismo do Hospital Psiquiátrico São Pedro, entre o quinto e o décimo segundo dia após a internação, após o desaparecimento de sinais / sintomas de abstinência ao álcool e que preenchessem os critérios de seleção acima descritos.

As reações dos pacientes ao exame ( Tabela 7, e Figura 9 ) e o grau de sucesso ( Tabela 8 e Figura 10 ) foram anotados. Os achados citopatológicos foram tabulados ( Tabela 9 ) e classificados ( Tabela 10 ).

### 3.3 " ESTUDO II "

Neste estudo foram selecionados 157 pacientes dos dois locais antes referidos. Todos os pacientes foram examinados no mesmo dia, após 8 horas de jejum noturno, pelo balão citológico chinês ( colheita de material para exame citopatológico ) e pela esofagoscopia ( colheita de material para o exame histopatológico ) com o propósito de detectar a frequência relativa das lesões precursoras ao exame citopatológico, previamente classificadas pelo ESTUDO I ( vide Tabela 10 ) e ao exame histopatológico para os grupos "Maior Risco" e "Menor Risco" e comparar os seus resultados;

### 3.4 "ESTUDO III "

Neste estudo, os exames citopatológicos foram comparados com os exames histopatológicos:

- a. entre os pacientes do grupo "Maior Risco";
- b. entre os pacientes do grupo "Menor Risco";
- c. entre os pacientes do grupo "Maior Risco" e "Menor Risco" combinados.

### 3.5 Colheita pelo Balão Citológico Chinês e Exames Citopatológicos

O balão citológico chinês consiste de um pequeno balonete, inflável, de látex, cuja superfície é recoberta por delicadas ranhuras que permitem um "raspado" das mucosas, quando nelas esfregado ( vide Figuras 5 e 6 ). Os balões citológicos nos foram enviados gentilmente, pelo professor YI JING SHU, desde Beijing na República Popular da China.

O material para estudo citopatológico foi colhido e examinado da seguinte maneira:

#### A. Colheita

Todos os pacientes ( n = 446 ) foram submetidos ao exame na posição sentada, sem medicações prévias. Na manhã do exame e após jejum absoluto por 8 horas, o balão citológico em modo desinflado ( Figura 5 ) era introduzido no esôfago, até 40 centímetros da arcada dentária superior e, logo após, inflado com 7 a 12 ml de ar, através de uma seringa adaptada a sua extremidade mais externa ( Figura 6 ). Em seguida, o balão era suavemente retirado, por um período aproximado de 10 segundos, até encontrar resistência, a aproximadamente 15 centímetros da arcada dentária superior, provavelmente correspondendo à zona do

esfíncter esofágico superior ( Figura 7 ). Nesse momento, o balão era desinflado ativamente por aspiração com a seringa, e rapidamente recolhido. Imediatamente após, pressionava-se a superfície externa do balão contra 2 lâminas de vidro ( Figura 8 ) e, rapidamente, fixavam-se as lâminas em álcool absoluto ou líquido fixador citológico.

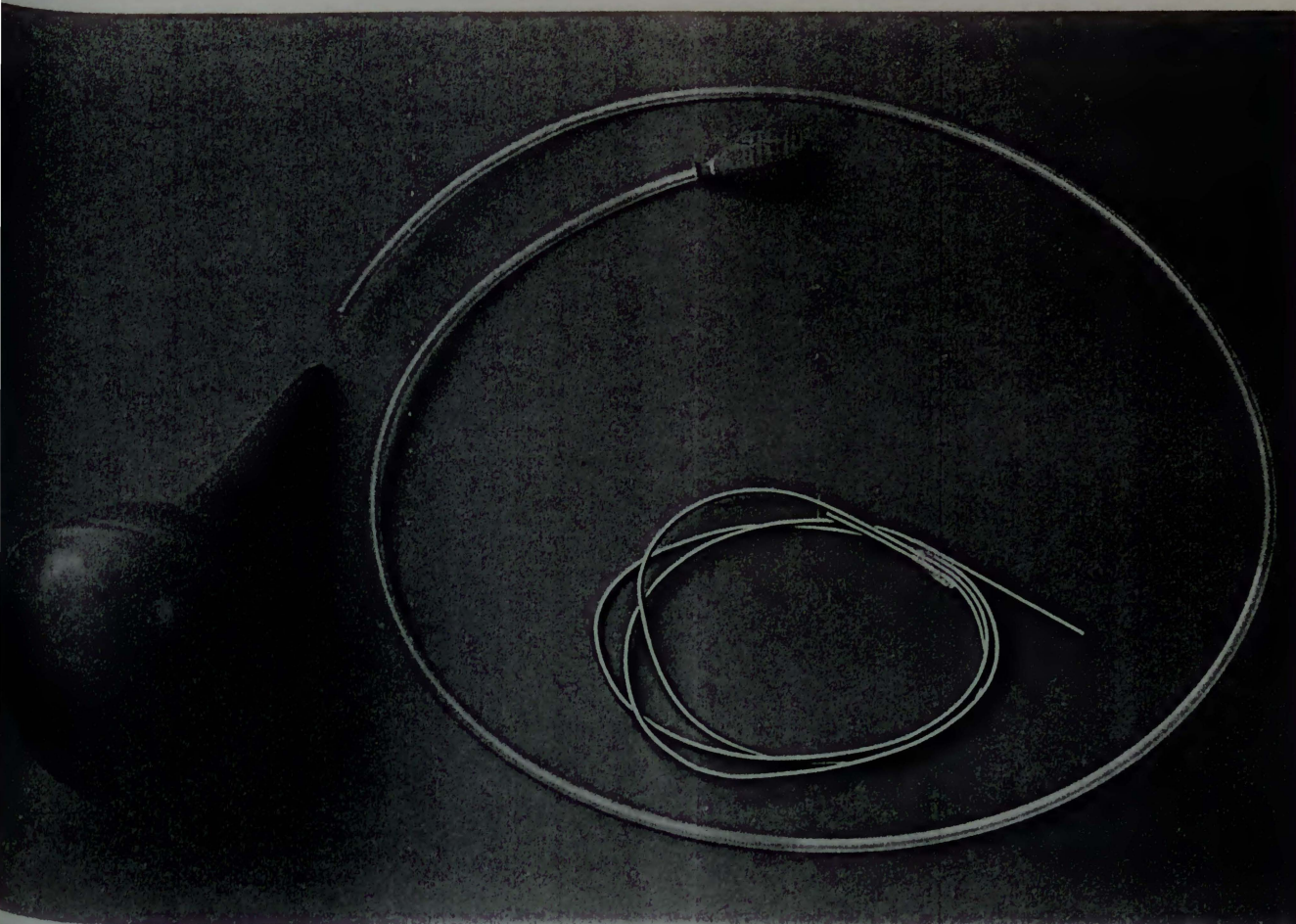


Figura 5. Balão Citológico Chines em modo desinflado.

Observa-se também uma "pera" insufladora utilizada na República Popular da China. Observa-se, também, uma corda de violão utilizada ,inicialmente, para aumentar a consistência do tubo de polietileno conectado ao balão.



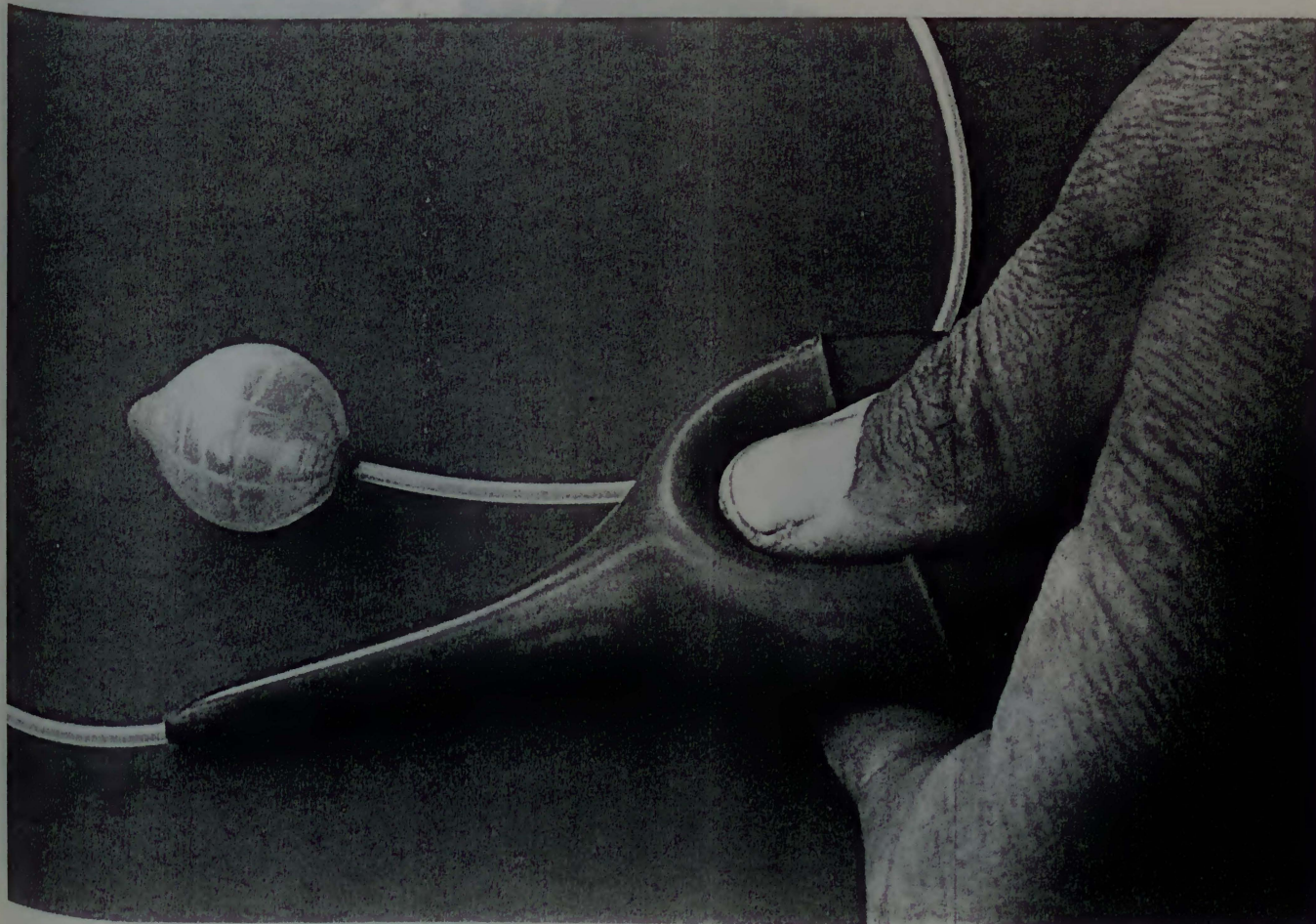


Figura 6. Balão Citológico Chinês em modo inflado.  
Observam-se as ranhuras na superfície do balão.

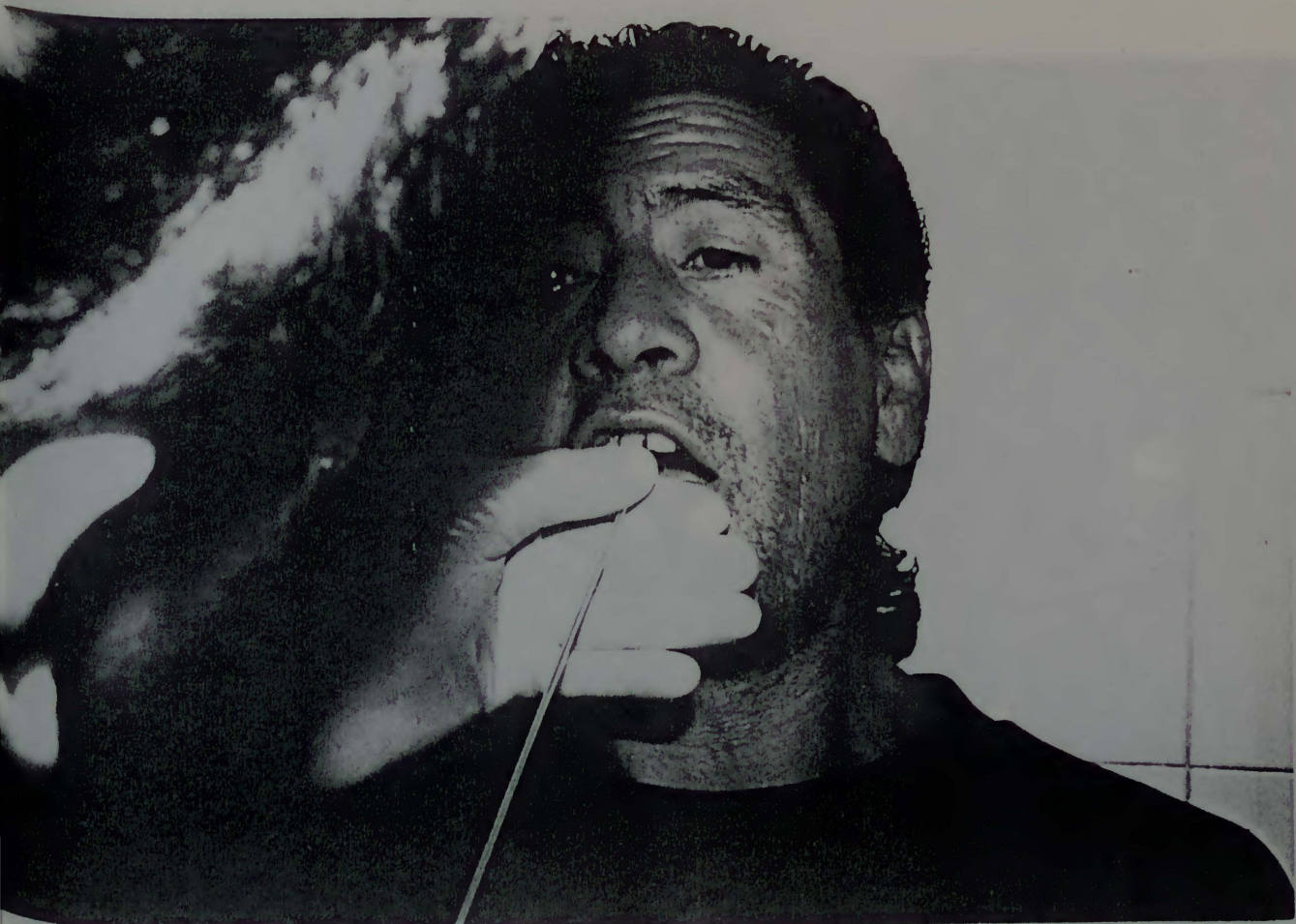


Figura 7. Exame com o Balão Citológico Chinês  
para a Colheita do Material Celular



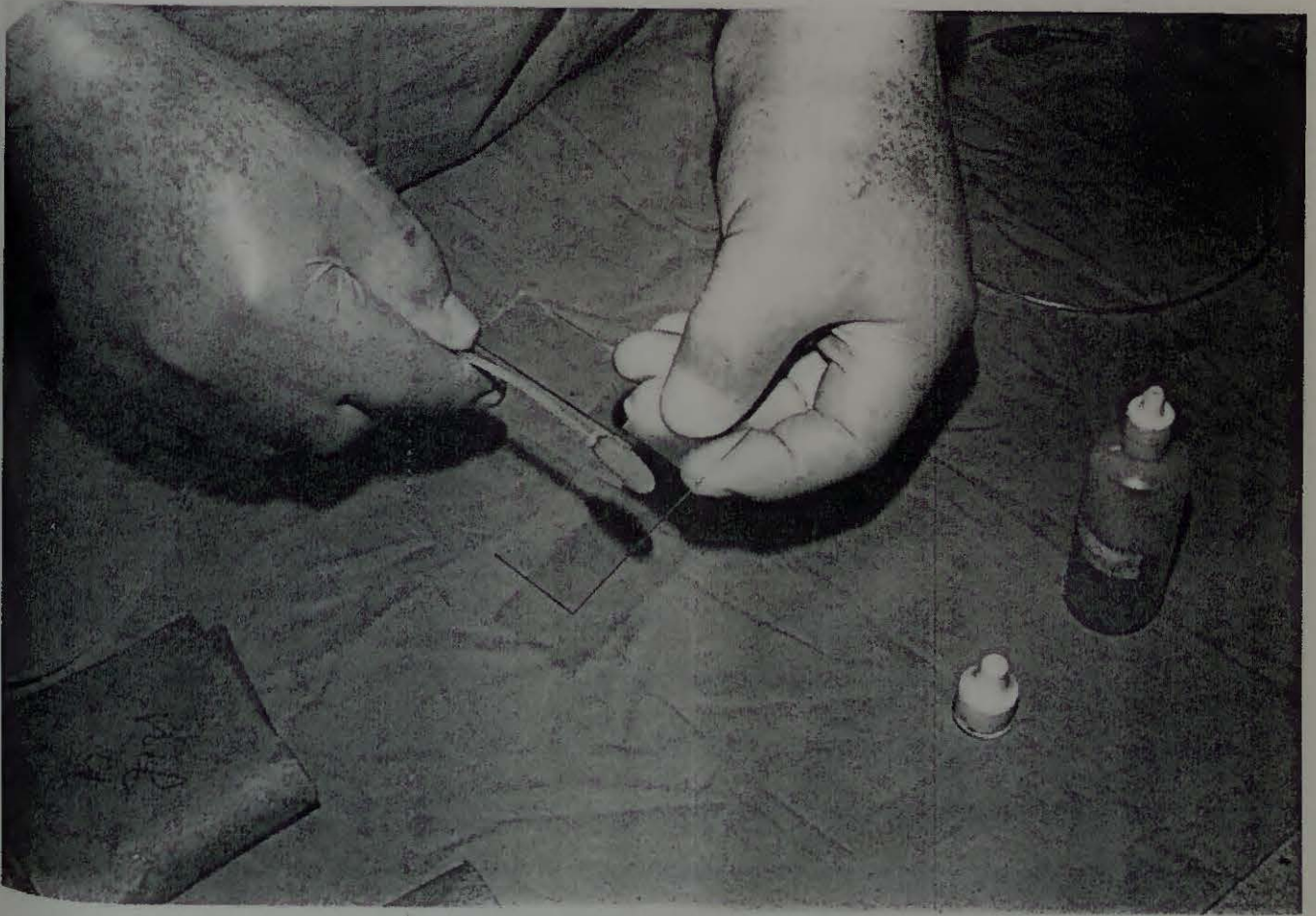


Figura 8. Realização do Esfregaço Esofágico. Observa-se a presença de frasco com líquido fixador citológico.

A aferição de sua progressão até o esôfago distal foi determinada fluoroscopicamente no Serviço de Radiologia do HCPA, em 10 pacientes através de um marcador radiopaco, líquido ( aproximadamente 0,5 ml de sulfato de bário ), introduzido na extremidade mais distal do balão. Quando não houve progressão do balão na primeira introdução, até três tentativas subseqüentes foram realizadas.

#### B. Exames citopatológicos ( ESTUDOS I e II )

As duas lâminas obtidas para cada paciente eram fixadas em álcool a 95 % ou em fixador citológico ( solução de Polietilenoglicol ( 5 g ) + álcool etílico ( 50 ml ) + éter ( 50 ml ) e, após, coradas pelo METODO DE PAPANICOLAOU na maneira usual ( KOSS 1968 ). Todas as lâminas foram examinadas por um citopatologista experiente e revisadas por outro citopatologista, sempre que houvesse quaisquer dúvidas. Os resultados foram tabulados ( Tabela 9 ) para os primeiros 289 pacientes do "ESTUDO I" e, logo após, classificados arbitrariamente em cinco ( 05 ) categorias ( 1. material adequado/ inadequado; 2. normal/ anormal; 3. atipia de baixo grau; 4. atipia de alto grau; 5. carcinoma ) ( Tabela 10 e Figuras 19 - 23 ). Todas as lâminas foram revisadas, no final do estudo, pela primeira observadora e

o grau de reproducibilidade intraobservador e com outro citopatologista calculado para cada categoria diagnóstica.

No "ESTUDO II", 157 pacientes foram estudados, aplicando-se aos exames citopatológicos os mesmos critérios determinados no "ESTUDO I". Se o material obtido era considerado adequado, cada paciente recebia, somente, a categoria diagnóstica considerada mais avançada, independentemente da presença simultânea de lesões em diferentes graus.

### 3.6 Exames Endoscópicos ( ESTUDO II )

Todas as endoscopias digestivas altas foram realizadas logo após a colheita de material esofágico pelo balão citológico chinês, com videoendoscópio Olympus, modelo CV-1. Os exames endoscópicos foram executados por um médico endoscopista experiente, com a observação simultânea de outro endoscopista também treinado para observação endoscópica do esôfago. Após uma breve explanação, o paciente era colocado em decúbito lateral esquerdo, a sua orofaringe era borrifada com um aerossol contendo xilocaína a 10 %. Logo após, o paciente recebia sedativos benzodiazepínicos ( Midazolam, 10 a 15 mg ou Diazepam 10 mg ), intravenosamente. O endoscópio era introduzido e a

mucosa esofágica observada, em dois movimentos sucessivos de progressão e retirada, em vaivém, desde a zona correspondente ao esfíncter esofágico superior até a "ora serrata" na zona de transição esôfago-gástrica. Biópsias endoscópicas( 02 a 05 fragmentos ) eram obtidas, regularmente, no terço médio do esôfago, 10 a 15 centímetros acima da "ora serrata", utilizando-se, sucessivamente, das seguintes etapas: 1. aproximação da pinça aberta até a área desejada; 2. aspiração vigorosa do ar contido na luz do esôfago; 3. pinçamento da mucosa ( pinça endoscópica modelo Olympus FB 24K c/6mm de diâmetro máximo quando aberta ) 4. retirada do fragmento.

Após a esofagoscopia, o estômago e o duodeno eram regularmente examinados e biópsias obtidas, se necessárias, sempre que fossem identificadas alterações.

### 3.7 Exames Histopatológicos ( ESTUDO II )

Todas as biópsias foram obtidas por pinça endoscópica e colocadas em papel filtro, estendidas delicadamente com o auxílio de dois palitos e, logo após, fixadas em solução de formol a 10 %. Foram obtidos entre 2 e 5 fragmentos em cada área biopsiada. Cada fragmento foi incluído individualmente em parafina e mantido na posição desejada até que a solidificação do bloco permitisse o corte por micrótomo. Essa técnica simples nos permitiu obter cortes microscópicos perpendiculares às camadas da mucosa para a melhor observação do epitélio.

Os achados histopatológicos foram classificados nas seguintes categorias, após revisão da literatura e seleção de critérios diagnósticos:

1. Material adequado / inadequado;
2. Achados normais;
3. Esofagite crônica "leve";
4. Esofagite crônica "moderada";
5. Esofagite crônica "acentuada";
6. Displasia;
7. Carcinoma;

### 3.8 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

#### Histopatológicos

Material adequado - o material era considerado adequado para estudo histopatológico quando o fragmento estava bem orientado, isto é, permitindo um corte perpendicular à superfície da mucosa e alcançando, pelo menos, a lâmina própria da mucosa;

Esofagite crônica "leve" ( Figura 23 ) - presença de INFILTRADO LINFOPLASMOCITARIO EM GRAU LEVE no epitélio e/ou na lâmina própria da mucosa ASSOCIADO COM ELEVAÇÃO NA ALTURA DAS PAPILAS ( > 67 % ) e ESPESSAMENTO DA CAMADA BASAL DO EPITELIO ( > 15 % );

Esofagite crônica "acentuada" ( Figura 26 ) - presença de INFILTRADO LINFOPLASMOCITARIO EM GRAU INTENSO no epitélio e/ou na lâmina própria da mucosa ASSOCIADO A ELEVAÇÃO PAPILAR ( > 67 % ) e ESPESSAMENTO DA CAMADA BASAL DO EPITELIO ( > 15 % );

Esofagite crônica "moderada" ( Figura 24 ) - presença de INFILTRADO LINFOPLASMOCITARIO EM GRAU INTERMEDIARIO entre as categorias "leve" e "acentuada" mais ELEVAÇÃO NA ALTURA DAS PAPILAS e ESPESSAMENTO DA CAMADA BASAL DO EPITELIO.

O achado de raros linfócitos, isoladamente, foi considerado sem valor diagnóstico.

A presença de dois ou mais eosinófilos por campo de grande aumento foi considerada sugestiva de refluxo gastroesofágico.

Displasias ( Figura 28 ) - presença de células com NUCLEOS HIPERCROMATICOS E AUMENTADOS EM VOLUME EM RELAÇÃO AO RESTANTE DA CELULA. As displasias em grau mais leve estariam restritas à camada basal do epitélio e as mais acentuadas estender-se-iam por toda a espessura do epitélio. Presença freqüente de mitoses.

Carcinoma - presença de células com acentuado pleomorfismo, com núcleos volumosos ocupando a maior parte da célula com contornos irregulares e hipercromasia. Presença freqüente de mitoses.

Cinco ( 05 ) lâminas em cada uma das seguintes categorias diagnósticas ( vinte e cinco no total ), foram revisadas por dois patologistas ( ACKP e CTC ), independentemente, para observar-se o grau de concordância ( Tabela 20 ) nas interpretações histopatológicas: normal, esofagite crônica "leve", esofagite crônica "moderada", esofagite crônica "acentuada" e displasias . 27 lâminas foram enviadas ao professor PELAYO CORREA para a estimativa do grau de concordância com os patologistas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Se o material obtido era considerado adequado, cada paciente

recebia, somente, a categoria diagnostica considerada mais avançada, independentemente da presença simultânea de lesões em graus menos intensos.

Crítérios Citopatológicos - Vide Tabela 10



ANALISE ESTATISTICA

#### 4. ANALISE ESTATISTICA

Foram utilizados os programas D-base III-plus , EPI-INFO 5,01 e o Statistical Package for the Social Sciences ( 1987 ) Para o armazenamento e a análise dos dados. Intervalos de confiança de 95 % foram utilizados para a observação das diferenças entre as frequências relativas das diferentes variáveis dos estudos.

Para a determinação da sensibilidade e especificidade dos achados citopatológicos em relação aos histopatológicos ( ESTUDO III ) utilizou-se o teste do qui quadrado, não corrigido e corrigido ( Yates ), o teste de Mantel - Haenszel, o teste exato de Fischer e o coeficiente de correlação de Pearson.

## RESULTADOS

## 5. RESULTADOS

Tabela 6. Características dos Pacientes nos Grupos Estudados

|   | "ESTUDO I"<br>"Maior Risco"<br>(n=289) | "ESTUDO II"             |                         |
|---|--|-------------------------|-------------------------|
|   |  | "Maior Risco"<br>(n=60) | "Menor Risco"<br>(n=97) |
| ESCORE                                      | 03                                     | 03                      | 01                      |
| Idade em anos<br>(média)<br>(mínima/máxima) | 44<br>(31-68)                          | 45<br>(34-62)           | 43<br>(34-78)           |
| Sexo ( % )<br>Masc/Fem                      | 100 / 0                                | 100 / 0                 | 100 / 0                 |
| Procedência (%)                             |  |                         |                         |
| Urbana                                      |  |                         |                         |
| Porto Alegre                                | 68                                     | 72                      | 62                      |
| Interior                                    | 22                                     | 18                      | 18                      |
| Rural                                       | 10                                     | 10                      | 20                      |
| Sintomas<br>( % e IC 95 %)                  |  |                         |                         |
| Dor Epigástrica                             | -                                      | 23,3<br>(12,6-34,0)     | 69,1<br>(59,9-78,3)     |
| Dor Epigástrica<br>+ Pirose                 | -                                      | 10,0<br>(2,4-17,6)      | 20,6<br>(12,5-28,7)     |
| Dor Abdominal<br>Difusa                     | -                                      | 6,7<br>(0,4-13,0)       | 3,1<br>(0-6,6)          |
| Pirose                                      | -                                      | 10,0<br>(2,4-17,6)      | 5,2<br>(0,8-9,6)        |
| Odinofagia                                  | -                                      | 1,7<br>(0-5,0)          | 2,0<br>(0,2-4,8)        |
| Assintomáticos                              | -                                      | 48,3                    | Zero                    |

\* = diferenças estatisticamente significativas entre "Maior Risco" e "Menor Risco" em cada grupo de características.

Os dados da Tabela 6 indicam que, na população estudada, houve similaridade nas faixas etárias e na procedência entre os diversos grupos de pacientes. Os sintomas à anamnese são significativamente menos freqüentes no grupo com "Maior Risco", principalmente às custas de "dor epigástrica".

No "ESTUDO I", entre seiscentos e quinze ( 615 ) voluntários, trezentos e vinte e seis ( 326 ) foram excluídos ( 157 por apresentarem ESCORE "1" ou "2" e 169 por apresentarem idade inferior a 30 anos ).

No "ESTUDO II", entre os com "Maior Risco" entre cento e cinquenta e dois ( 152 ) voluntários, noventa e dois ( 92 ) foram excluídos - 39 por apresentarem ESCORE "1" ou "2" e 53 por idade inferior a 30 anos . Nesse estudo entre os cento e quarenta e oito ( 148 ) voluntários para o grupo "Menor Risco", vinte e cinco ( 25 ) foram excluídos por serem do sexo feminino e quinze ( 15 ) por apresentarem idade inferior a 30 anos. Nove ( 9 ) foram excluídos por apresentarem ESCORE "2" ou "3" no questionário de fatores de risco, e dois ( 2 ) foram excluídos por apresentarem disfagia acentuada e suspeita de câncer esofágico. Nenhum paciente apresentou ESCORE "ZERO".

O exame físico dos pacientes não evidenciou sinais de carência vitamínica grosseira.

Tabela 7. "ESTUDO I" - Tolerabilidade ao Exame com o Balão Citológico Chinês - Frequências Relativas ( % ) dos Sinais e Sintomas em 289 Pacientes

|  | n   | %    |
|--|-----|------|
| Assintomaticos                               | 107 | 37,0 |
| Tosse,<br>Lacrimejamento,<br>Náuseas/Arcadas | 172 | 59,5 |
| Odinofagia                                   | 7   | 2,4  |
| Não Tolerado                                 | 3   | 1,0  |
| Total  | 289 | 99,9 |

Na Tabela 7 e na Figura 9, observa-se a grande tolerabilidade dos pacientes ao exame com o balão citológico chinês. Somente três indivíduos, ou 1,0 %, do grupo estudado, não toleraram o exame. Esses três indivíduos queixaram-se de náuseas intensas à introdução do balão na orofaringe. Em todos os outros pacientes, o exame foi simples e as queixas referidas foram sempre em grau leve e transitório, não persistindo por mais do que um a dois minutos após o término do exame.

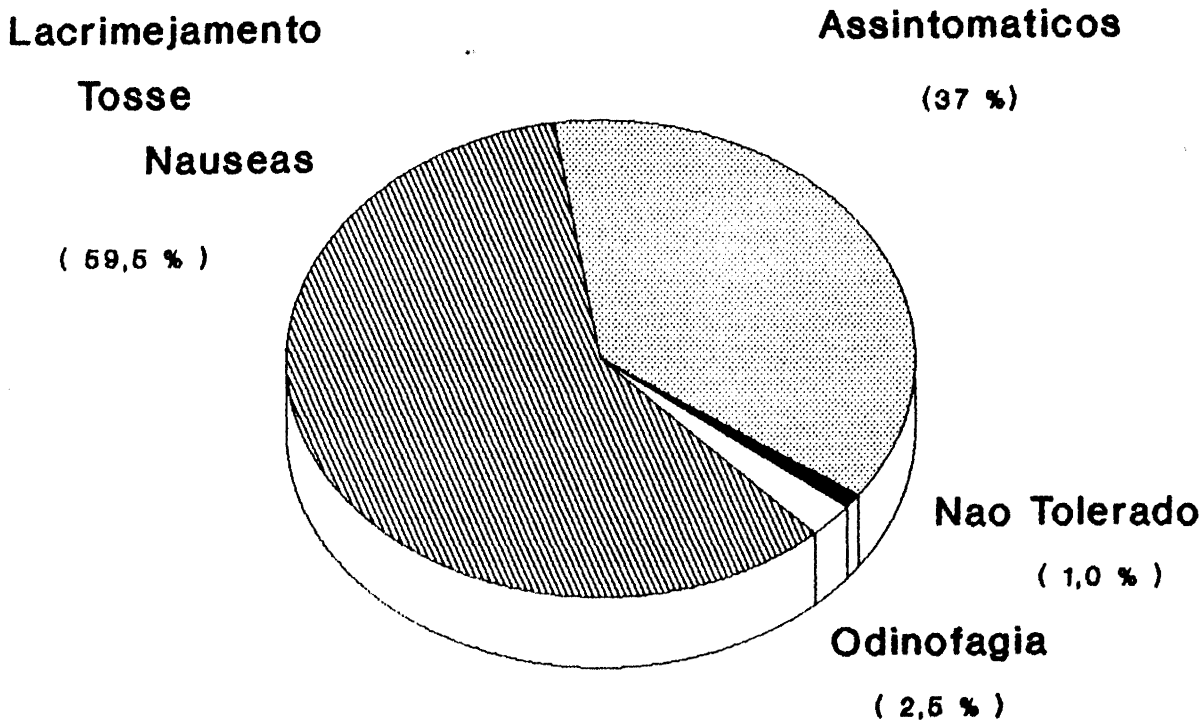


Figura 9. "ESTUDO I" - Tolerabilidade ao Exame com o Balão Citológico Chinês - Frequências Relativas ( % ) de Sinais e Sintomas em 289 Pacientes

Tabela 8. "ESTUDO I" - Sucesso a Introdução do Balão  
Citológico Chinês  
Frequências Relativas ( % ) em 289 Pacientes

| Tentativa   | n   | %     |
|-------------|-----|-------|
| Primeira    | 255 | 88,2  |
| Segunda     | 24  | 8,3   |
| Terceira    | 7   | 2,5   |
| Sem sucesso | 3   | 1,0   |
| Total       | 289 | 100,0 |

A introdução do balão citológico chinês foi considerada como sucesso quando houve progressão do balão até uma distância aproximada de quarenta centímetros da arcada dentária superior. Na Tabela 8 e Figura 10, observa-se que, em 99 % dos indivíduos estudados, a introdução foi alcançada, sendo 88 % na primeira tentativa. Não houve diferenças entre o sucesso obtido por três médicos examinadores diferentes sem treinamento prévio para o procedimento.



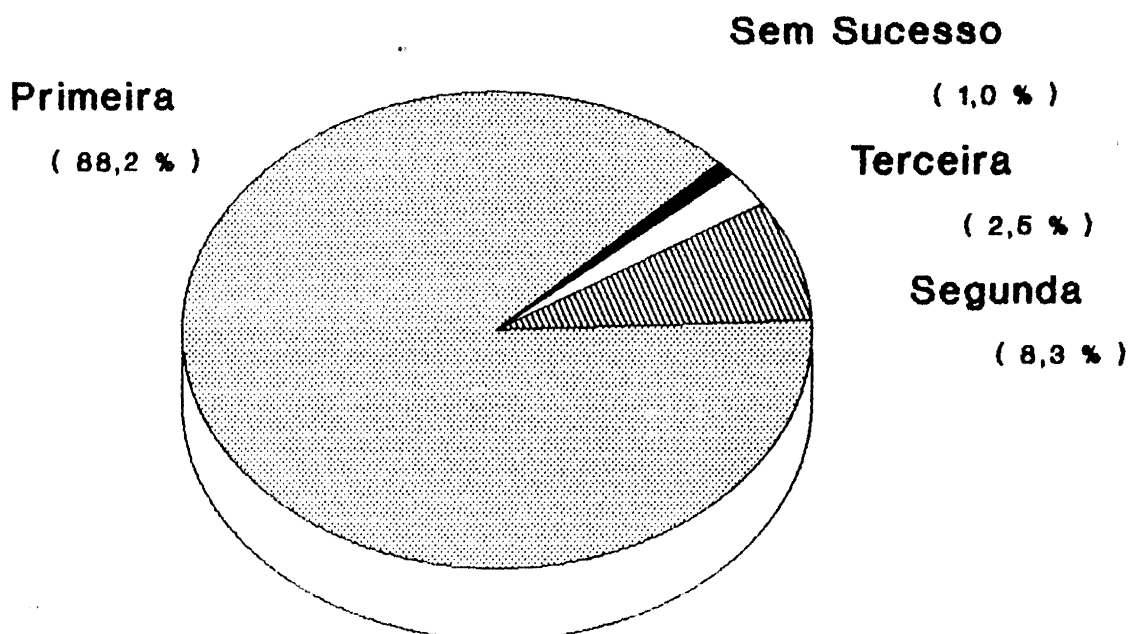


Figura 10. "ESTUDO I" - Sucesso à Introdução do Balão Citológico Chinês  
 Frequências Relativas ( %) das Tentativas em 289 Pacientes

Tabela 9. "ESTUDO I" - Achados Citopatológicos  
 Freqüências Relativas ( % )

| Achados  | n = 289 | Percentual ( % )<br>Não Cumulativo |
|--|---------|------------------------------------|
| Células Normais                                | 67      | 23,2                               |
| Macronucleose ( leve a moderada )              | 78      | 27,0                               |
| Macronucleose ( acentuada com hiperchromasia ) | 3       | 1,0                                |
| Multinucleação                                 | 32      | 11,1                               |
| Binucleação                                    | 170     | 58,8                               |
| Halo perinuclear                               | 134     | 46,4                               |
| Vacúolos                                       | 9       | 3,1                                |
| Coilocitose                                    | 3       | 1,0                                |
| Neutrófilos                                    | 150     | 51,9                               |
| Fungos   | 7       | 2,4                                |
| Células prismáticas                            | 29      | 10,0                               |
| Células ciliadas                               | 27      | 9,3                                |
| Hemácias ( > 5 / campo )                       | 4       | 1,4                                |
| -----  |         |                                    |
| Material inadequado                            | 5       | 1,7                                |

Observa-se, na Tabela 9, uma grande variedade de alterações celulares, com material considerado inadequado para análise em apenas cinco casos ( 1.7 % ). A presença de escassas hemácias em quatro ( 04 ) indivíduos ( 1.4 % ) sugere a não agressividade do método à mucosa.

Tabela 10." ESTUDO I " - Classificação dos Achados Citopatológicos em 289 pacientes - Frequências Relativas ( % ) e Intervalos de Confiança ( 95 % )

| Achados Citopatológicos   | Classe               | %                   |
|---|----------------------|---------------------|
| Material adequado (n=286)   | Adequado             | 98,3<br>(96,8-99,8) |
| Normais   | Normal               | 23,2<br>(18,3-28,0) |
| Macronucleose leve a moderada<br>Multinucleação<br>Binucleação<br>Halo perinuclear<br>Vacúolos<br>Coilocitose | Atipia de Baixo Grau | 74,4<br>(69,4-79,4) |
| Macronucleose Proeminente<br>com hiper cromasia nuclear<br>e nucléolos proeminentes                           | Atipia de Alto Grau  | 1,0<br>(0-2,2)      |
| Carcinoma   | Carcinoma            | 0                   |

Tabela 11. "ESTUDOS I" e "II b" - Achados Citopatológicos em pacientes com "Maior Risco" em dois momentos distintos  
 Freqüências Relativas (%) e Intervalos de Confiança (95%)

|                       | "ESTUDO I"<br>( n=289 )<br>% | "ESTUDO II b"<br>( n=60 )<br>% |
|-----------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Período do exame      | 1986 - 1988                  | 1990 - 1991                    |
| Normais               | 23,2<br>( 18,3 - 28,0 )      | 21,6<br>( 11,2 - 32,0 )        |
| Atipias de Baixo Grau | 74,1<br>( 69,4 - 79,4 )      | 71,7<br>( 60,3 - 83,1 )        |
| Atipias de Alto Grau  | 1,0<br>( 0,0 - 2,15 )        | 1,7<br>( 0,0 - 4,9 )           |
| Carcinoma             | 0,0                          | 0,0                            |
| Material Inadequado   | ( 1,7 )                      | ( 5,0 )                        |

A Tabela 11 e a Figura 11 demonstram que, apesar do longo período de intervalo entre essas duas fases do estudo - aproximadamente dois anos - há uma estabilidade dos resultados dos achados citopatológicos nos dois grupos de pacientes oriundos da Unidade de Alcoolismo.

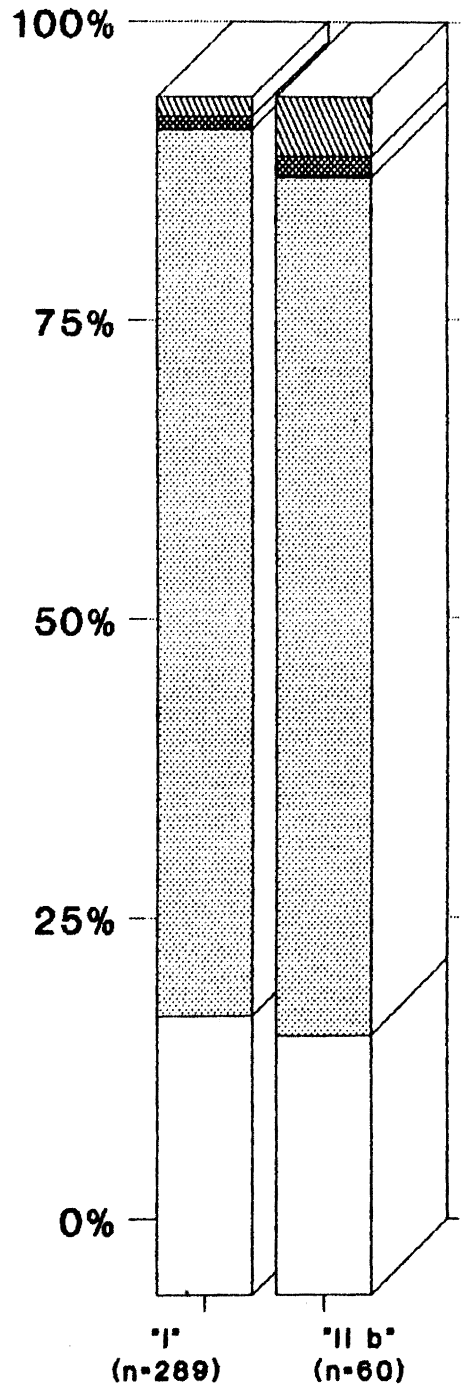
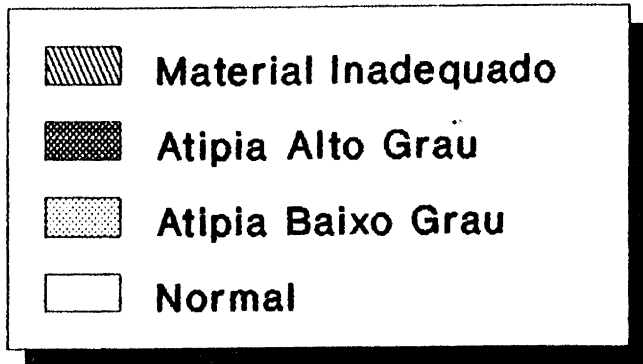


Figura 11. " ESTUDO I " e " II b "

Achados Citopatológicos em pacientes com "Maior Risco" em dois momentos distintos-Freqüências Relativas ( % )

Tabela 12." ESTUDO II b " - Achados Citopatológicos em pacientes com "Maior Risco" e "Menor Risco" - Freqüências Relativas ( % ) e Intervalos de Confiança ( 95 % )

|                         | "Maior Risco"<br>(n=60) | "Menor Risco"<br>(n=97) |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Normal                  | 21,6<br>(11,2-32,0)     | 41,4<br>(31,7-51,1)     |
| Atipias<br>Baixo Grau   | 71,7<br>(60,3-83,1)     | 57,6<br>(47,9-67,3)     |
| Atipias em<br>Alto grau | 1,7<br>( 0,0 - 4,9)     | 1,0<br>( 0,0 - 2,9)     |
| Carcinoma               | 0,0                     | 0,0                     |
| Material<br>Inadequado  | 5,0                     | 0,0                     |
| Total                   | 100,0                   | 100,0                   |

Na Tabela 12 e Figura 12, observamos a elevada freqüência de atipias de baixo grau nos dois grupos, tanto no de "Maior Risco" quanto no de "Menor Risco". Não se observa diferença estatística entre esses dois grupos.

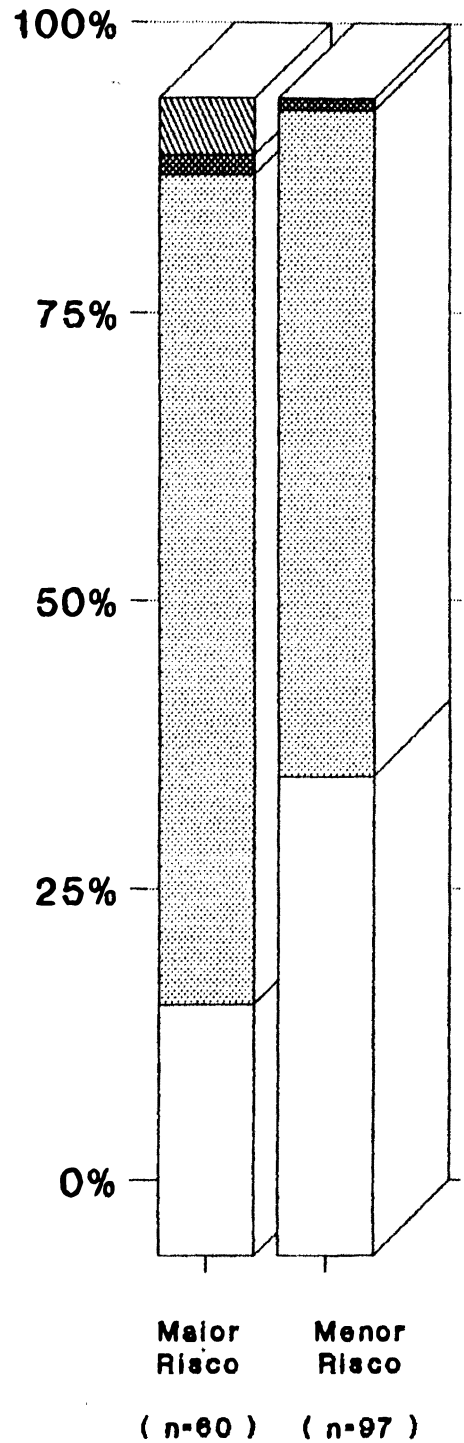
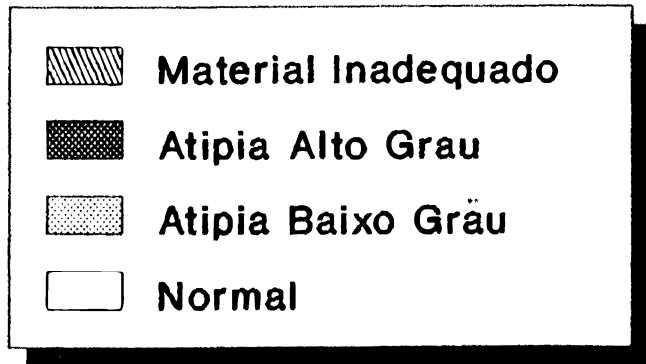


Figura 12. " ESTUDO II b "

Achados Citopatológicos em pacientes com "Maior Risco" e "Menor Risco" - Frequências Relativas (%)



Tabela 13. " ESTUDO II a "

Achados Histopatológicos em pacientes com "Maior Risco" e "Menor Risco" - Freqüências Relativas ( % ) e Intervalos de Confiança ( 95 % )

|  | "Maior Risco"<br>(n=60) | "Menor Risco"<br>(n=97) |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Normal                                     | 18,3<br>(8,5-28,1)      | 39,4<br>(29,8-49,0)     |
| Esofagites<br>Crônicas<br>(todos os graus) | 70,1<br>(58,5-81,7)     | 47,5<br>(37,8-57,3)     |
| "Leve"                                     | 31,7<br>(19,9-43,5)     | 18,2<br>(10,6-25,8)     |
| "Moderada"                                 | 28,7<br>(15,5-37,9)     | 21,2<br>(13,2-29,3)     |
| "Acentuada"                                | 11,7<br>(3,6-19,8 )     | 8,1<br>(2,7-13,5)       |
| Displasias                                 | 3,4<br>(0,0-7,98)       | 3,0<br>(0,0-8,38)       |
| Carcinoma                                  | 0,0                     | 0,0                     |
| Material<br>Insadequado                    | 8,2                     | 8,1                     |
| Total                                      | 100,0                   | 100,0                   |

\* = diferenças estatisticamente significativas entre "Maior Risco" e "Menor Risco" para cada categoria de achados.

Na Tabela 13 e na Figura 13, observamos que o grupo "Maior Risco" tem alta freqüência de lesões precursoras, principalmente às custas das "esofagites crônicas" ( "leves", "moderadas" e "acentuadas" ) que atingem a 70.1 % dos indivíduos, mas somente dois pacientes ( 3.4 % ) apresentaram-se com "displasias".

A mesma alta freqüência de lesões precursoras ocorre com o grupo "Menor Risco" e também, principalmente, às custas das "esofagites crônicas" que atingiram a 47.5 % dos indivíduos. Em três indivíduos ( 3.0 % ), detectou-se a presença de "displasias". Não identificamos atrofia epitelial e/ou acantose de "células claras", inicialmente, nos fragmentos examinados. Numa revisão posterior das biópsias, persistimos não identificando atrofias epiteliais, o que foi confirmado em lâminas de 27 pacientes "Maior Risco", enviadas e revisadas pelo professor PELAYO CORREA. Entretanto identificamos acantose de "células claras" em 12 % dos pacientes com "Menor Risco" e em 26 % dos com "Maior Risco".

O material foi inadequado em 8 % dos indivíduos nos grupos "Maior Risco" e "Menor Risco" pelas diminutas dimensões ou pela superficialidade dos fragmentos. Nos fragmentos considerados "adequados", 57 % incluíam somente o epitélio e pequena porção da lâmina própria e, em 43 %, a biópsia atingiu a muscular da mucosa.

Quando os diferentes graus de "Esofagites Crônicas" foram

agrupados, observou-se uma maior "frequência" nos com "Maior Risco", estatisticamente significativa quando comparada com os de "Menor Risco". Essa diferença estatística também se observou para a categoria "normal".

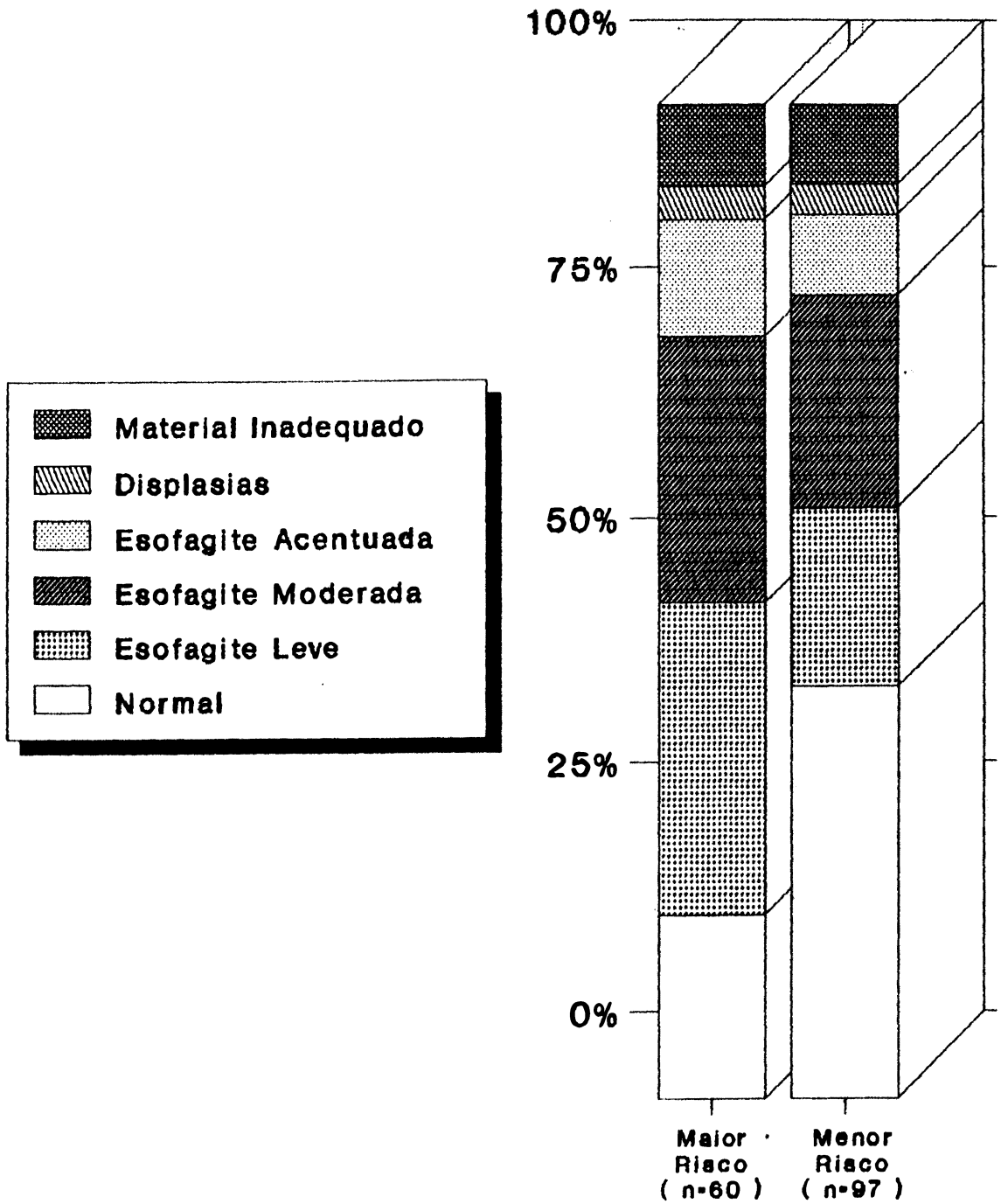


Figura 13. " ESTUDO II a "  
 Achados Histopatologicos em pacientes com "Maior Risco" e  
 "Menor Risco" - Frequências Relativas ( % )

Tabela 14. " ESTUDO II " - Achados Endoscópicos em pacientes com "Maior Risco " ( n = 60 ) e " Menor Risco " ( n = 97 ) - Frequências Relativas ( % ) e Intervalos de Confiança ( 95 % )

| Achados Endoscópicos     | ESOFAGO                |                       | ESTOMAGO          |                        | DUODENO               |                         |
|--------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|
|                          | Maior"/"Menor"         | Maior"/"Menor"        | Maior"/"Menor"    | Maior"/"Menor"         | Maior"/"Menor"        | Maior"/"Menor"          |
| Normal                   | 50,0<br>(42,4-67,6)    | 56,9<br>(47-66,8)     | 47,4<br>(34,8-60) | 59,8<br>(54,8-64,8)    | 76,4<br>(65,7-87,1)   | 75,9<br>(67,4-84,4)     |
| Leucoplasia              | *<br>8,8<br>(1,6-16,0) | "<br>0                | 0                 | 0                      | 0                     | 0                       |
| Varizes (Graus II/IV)    | *<br>7,1<br>(0,6-13,6) | 0                     | 0                 | 0                      | 0                     | 0                       |
| Hérnia Hiatal Deslizante | 15,8<br>(11,1/20,5)    | 19,4<br>(11,5-27,3)   | -                 | -                      | -                     | -                       |
| Hiperemia                | 3,3<br>(0 -7,8)        | *<br>12,4<br>(9-15,8) | -                 | -                      | -                     | -                       |
| Hiperemia/Erosões        | 10,0<br>(2,4-17,6)     | 11,3<br>(5,0-16,6)    | 52,6<br>(40-65,2) | 33,0<br>(23,6-42,4)    | 21,8<br>(11,4-32,2)   | 10,4<br>(6,4-16,4)      |
| Úlcera Péptica           | 0                      | 0                     | 0                 | *<br>7,2<br>(2,1-12,3) | *<br>0,18<br>(0-1,05) | *<br>13,5<br>(6,7-20,3) |
| Insuficiente             | 5                      | 0                     | 5                 | 0                      | 5                     | 0                       |

\* = Diferenças estatisticamente diferentes entre os achados endoscópicos para a mesma categoria de resultados entre "Maior" e "Menor Risco".

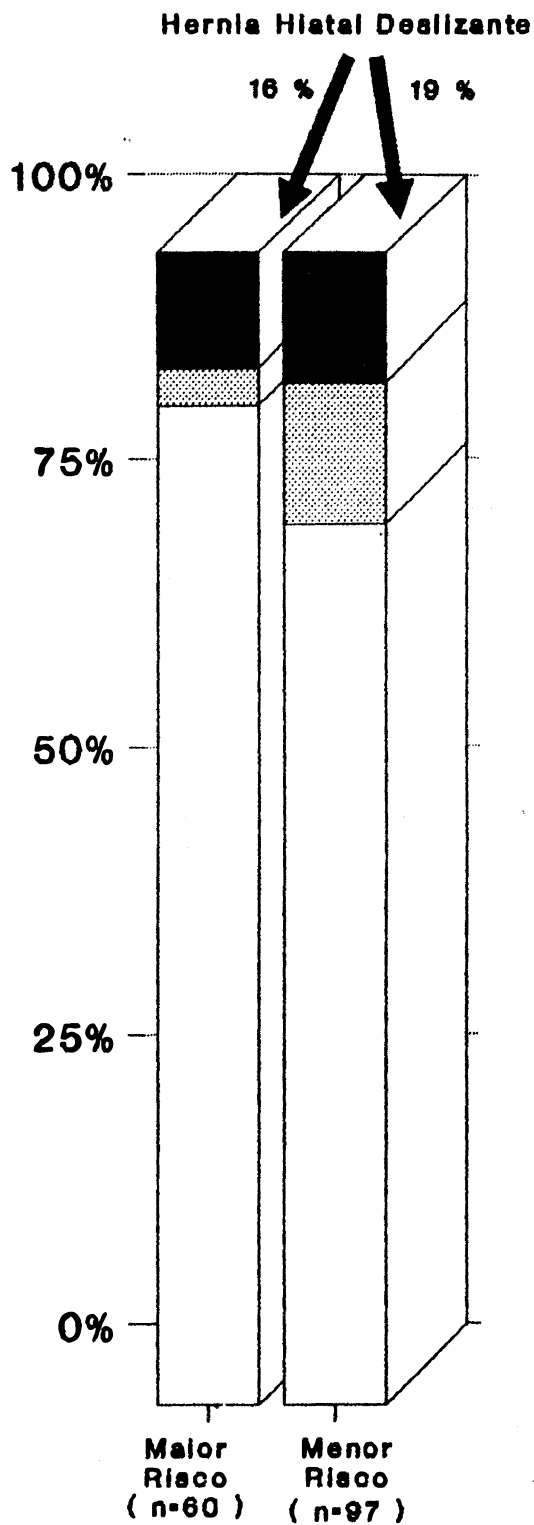
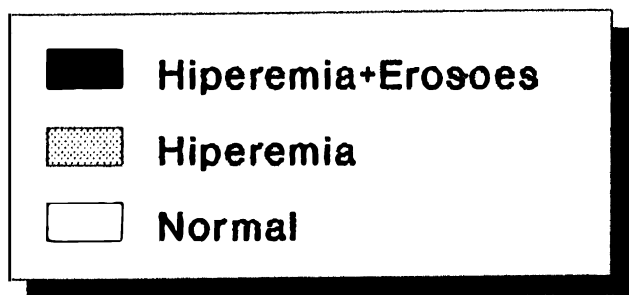


Figura 14. " ESTUDO II ". Hiperemia, Erosões e Hernia Hiatal Deslizante nos pacientes com " Maior Risco " e " Menor Risco " Frequências Relativas ( % )

A Tabela e a Figura 14 demonstram que a presença no esôfago de áreas esbranquiçadas sem bordas precisas, estendendo-se por 1 a 5 cm longitudinalmente no terço médio e distal dos pacientes foi observada somente no grupo "Maior Risco". Nenhum desses indivíduos apresentava erosões/hiperemia concomitantemente. O exame histopatológico dessas áreas, encontradas em 5 pacientes, revelou somente esofagite crônica em grau "leve".

Na Tabela 14 e Figura 14, observa-se que, entre os grupos "Maior Risco" e "Menor Risco", não houve diferença estatística para a presença de hérnia hiatal deslizante ou a combinação de hiperemia + erosões nos segmentos medial e distal.

O grupo "Menor Risco" apresentou maior frequência de hiperemia esofágica nos segmentos distal e medial, e de úlceras pépticas duodenais e gástricas quando comparadas com o grupo "Maior Risco".

Observa-se, também, a presença de varizes em grau "leve a moderado" ( I - II / IV ) em 4 indivíduos ( 7.1 % ) do grupo "Maior Risco".

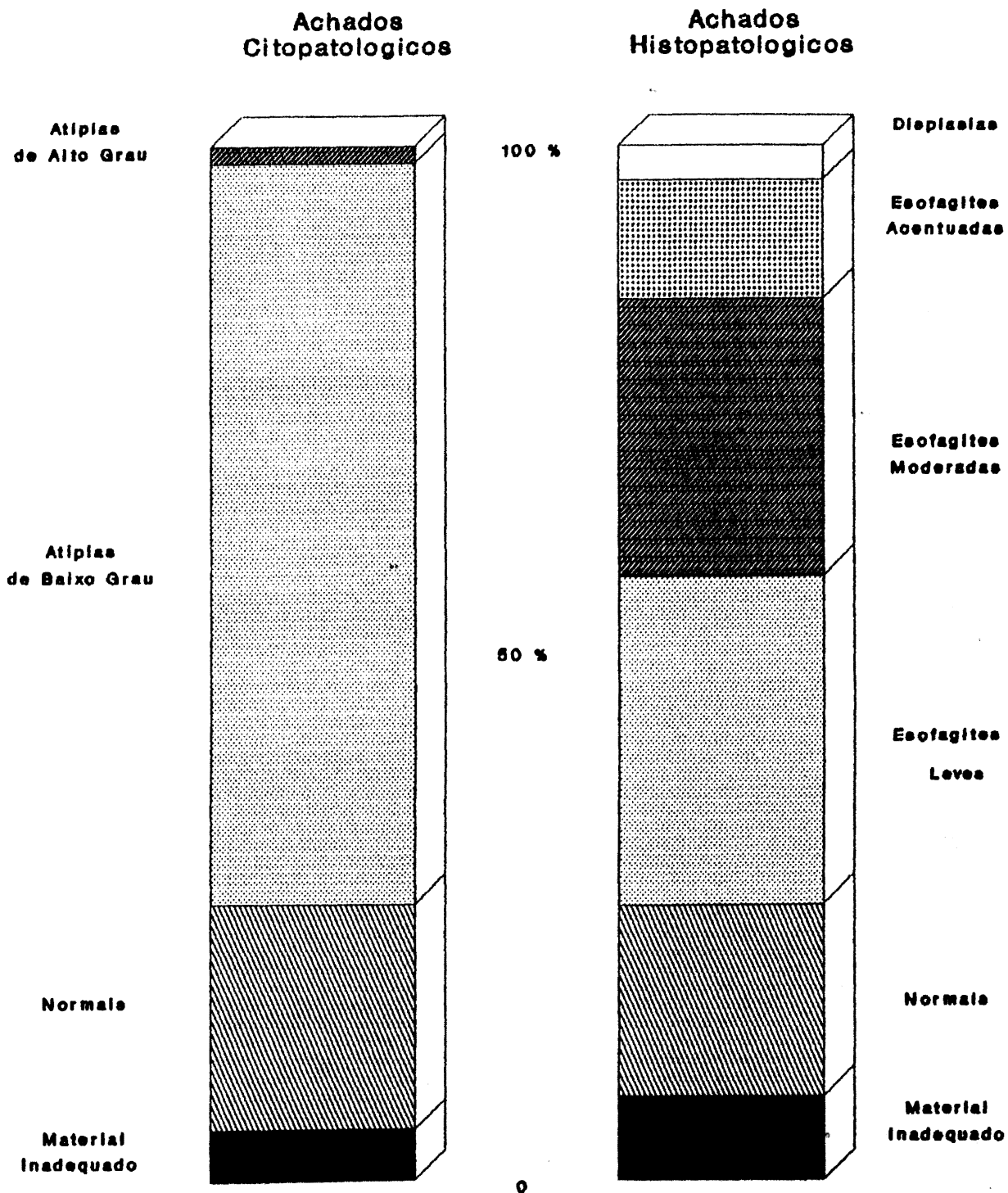


Figura 15. " Estudo III a " Achados Citopatológicos e Histopatológicos em pacientes com "Maior Risco" Frequências Relativas ( % )



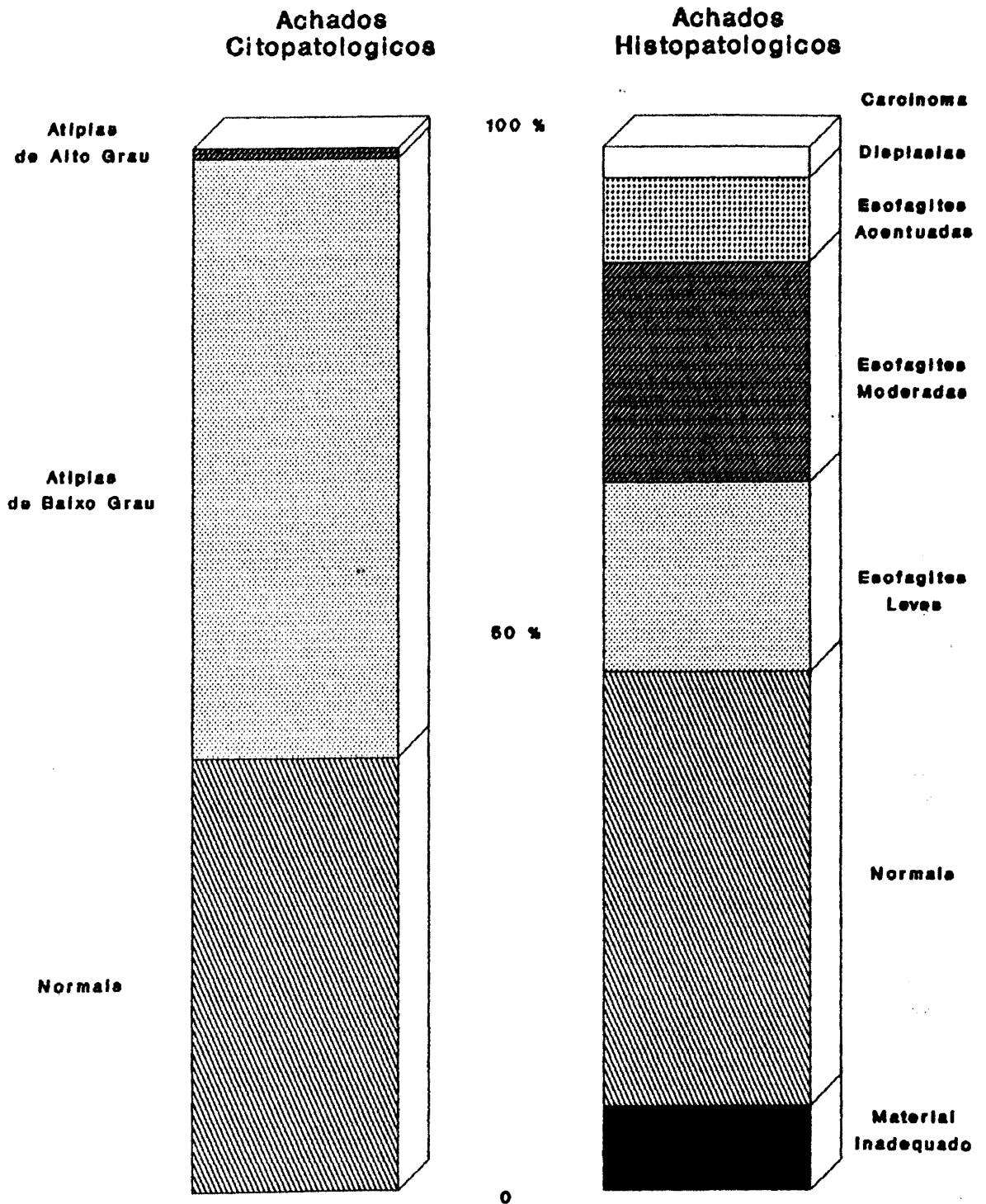


Figura 16. "Estudo III b " Achados Citopatológicos e Histopatológicos em pacientes com "Menor Risco" ( n=97 )  
 Freqüências Relativas ( % )

Nas Figuras 15 e 16, há a impressão de que tanto para o grupo "Maior Risco" quanto para o de "Menor Risco", os resultados dos achados "normais" seriam correlacionáveis para a citopatologia e a histopatologia.

A mesma impressão observa-se para o conjunto dos achados citopatológicos "anormais" ( atipia de alto grau + atipia de baixo grau ) que parecem superpor-se ao conjunto dos achados "anormais" na histopatologia ( esofagite crônica leve + moderada + acentuada + displasias ).

Tabela 15. " ESTUDO III a "  
 Determinação da Sensibilidade e Especificidade dos  
 Achados Citopatológicos no Grupo "Maior Risco" ( n=55 )

|               |   | Histopatologia |    |    |
|---------------|---|----------------|----|----|
|               |   | +              | -  |    |
| Citopatologia | + | 33             | 9  | 42 |
|               | - | 11             | 2  | 13 |
|               |   | 44             | 11 | 55 |

Sensibilidade = 75 %

Especificidade = 18%

| Teste exato de Fisher | Valores de P |
|-----------------------|--------------|
| 1. Uni-caudal         | 0,4863113    |
| 2. Bi-caudal          | 1,0000000    |

Tabela 16. " ESTUDO III b "

Determinação da Sensibilidade e Especificidade dos Achados Citopatológicos no grupo "Menor Risco" ( n = 89 )

|               |   | Histopatologia |    |    |
|---------------|---|----------------|----|----|
|               |   | +              | -  |    |
| Citopatologia | + | 29             | 21 | 50 |
|               | - | 21             | 18 | 39 |
|               |   | 50             | 39 | 89 |

Sensibilidade = 58 %

Especificidade = 46 %

Qui - quadrado / valor de P

Yates corrigido : 0,03 0.8598346

Tabela 17. " ESTUDO III c" "  
 Determinação da Sensibilidade e Especificidade  
 dos Achados Citopatológicos na Combinação ( n = 144 )  
 nos grupos "Maior" e "Menor" Risco

|               |   | Histopatologia |    |     |
|---------------|---|----------------|----|-----|
|               |   | +              | -  |     |
| Citopatologia | + | 62             | 30 | 92  |
|               | - | 32             | 20 | 52  |
|               |   | 94             | 50 | 144 |

Sensibilidade = 66 %

Especificidade = 40%

Qui - quadrado / Valor de P

Yates corrigido : 0,28                      0,5986236

Após a tabulação dos dados em Tabelas 2" x 2 ( Tabelas 15, 16 e 17 ), observa-se que NAO HOUE CORRELAÇÃO SIGNIFICATIVA entre os achados citopatológicos e os achados histopatológicos.

Utilizando-se dois diferentes " pontos de corte " para a positividade histopatológica ( ou presença de doença ), também não se obtiveram resultados significativos. No primeiro "ponto de corte", consideramos as esofagites "leves" como positivas e, no segundo, somente a partir das esofagites " moderadas ", isto é, considerando-se as esofagites crônicas "leves" como "negativas".

## COMENTARIOS

## 6. COMENTARIOS

### 6.1 Considerações Gerais

O câncer do esôfago tem coeficientes de mortalidade elevados e apresenta um crescimento sustentado na sua incidência para ambos os sexos no Rio Grande do Sul. Esse aparente crescimento sustentado contraria, surpreendentemente, o observado em outras regiões do "Cone Sul" da América Latina ( PROLLA 1992). Os fatores de risco têm sido estudados nessas regiões do "Cone Sul" e identificados, principalmente, no uso do fumo, das bebidas alcoólicas, do "chimarrão", da residência rural e do baixo consumo de frutas frescas ( VASSALLO 1985, VICTORA 1987, STEFANI 1990 ). Embora estime-se que, no Rio Grande do Sul, o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas seja similar ao encontrado no Uruguai, Argentina e Paraguai, especula-se que os "gaúchos do Brasil" ingiram o seu chimarrão em temperaturas mais elevadas do que as encontradas naqueles países vizinhos, sendo esse fator o responsável pela nossa maior incidência para o câncer do esôfago. Entretanto as razões mais precisas para essa "liderança" latino-americana e para um crescimento sustentado na mortalidade para esse tumor neste Estado são ainda desconhecidas.



O prognóstico catastrófico do câncer do esôfago no mundo ocidental ( menos de 10 % dos pacientes sobrevivem por 5 anos após o diagnóstico ) tem resistido aos progressos no diagnóstico endoscópico ou radiológico e às terapêuticas cirúrgicas, à radioterapia e à quimioterapia.

Esse prognóstico catastrófico e a falência do tratamento do câncer do esôfago é atribuível, principalmente, ao seu diagnóstico tardio ( LIGHTDALE 1984, SAVARY 1985, FERGUSON & SKINNER 1991 ).

A detecção do câncer do esôfago na fase "precoce", isto é, o tumor limitado à mucosa e à submucosa sem envolvimento dos linfonodos regionais, permite uma sobrevida entre 44 e 90 % na República Popular da China ( LU 1970, GUANG SEN 1986, HUANG apud FERGUSON & SKINNER 1991 ) e entre 56 e 79.2 % no Japão ( ENDO 1986, SUGIMACHI 1989, SUGIMACHI 1990, NABEIA & ARAI 1981 apud GOSEKI, 1992 ).

A melhor abordagem terapêutica dessa situação pareceria ser, portanto, através do diagnóstico precoce das lesões carcinomatosas denominadas "precoces" ou "superficiais".

A baixa freqüência de diagnósticos na fase "precoce" da lesão carcinomatosa pode ser atribuída tanto à ausência de sintomas nos seus portadores ( que não procuram recursos diagnósticos neste período ), quanto ao difícil reconhecimento

dessas lesões pelos médicos endoscopistas e/ou radiologistas, mesmo quando esses têm a oportunidade de examinar indivíduos sob alto risco para essas lesões ( SAVARY 1985, PEURA 1985, COZZI 1987, SUGIMACHI 1989 ). SAVARY, em 1985, em oportuno e brilhante editorial, escreve que, além dos conhecimentos insuficientes sobre as manifestações endoscópicas e radiológicas do câncer "precoce" do esôfago ( ao contrário do seu similar gástrico ), existe um desdém em relação a este órgão tubular, considerado uma "simples via de acesso ao estômago", e ao qual o endoscopista, principalmente, não prestaría maior atenção.

Uma enquete européia ilustra bem as dificuldades diagnósticas para o câncer do esôfago "precoce" em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta ( FROLICHER & MILLER 1986 ). Nesse estudo, de um total de 902.207 endoscopias realizadas em toda a Europa, entre 1976 e 1980, foram identificados 6719 casos de câncer de esôfago e somente 51 ( 0,75 % ) foram considerados "precoces". Em contraste, dos 32.085 casos de câncer gástrico identificados, 2071 ( 6.4 % ) eram "precoces", ou seja, dez vezes menos casos "precoces" de câncer no esôfago do que no estômago.

No Japão, o baixo índice de diagnóstico das lesões "precoces" esofágicas é semelhante ao encontrado na experiência européia. Somente 2,5 % dos canceres de esôfago são precoces, enquanto que, para o estômago, essa frequência atinge a 40 % das

lesões.

A exposição da população aos fatores de risco conhecidos do câncer do esôfago, no Rio Grande do Sul, é muito alta e freqüentemente esses indivíduos são submetidos a estudos radiológicos e/ou endoscópicos da via digestiva superior, principalmente objetivando o diagnóstico das chamadas "doenças pépticas". O consumo excessivo e freqüente de álcool, por exemplo, é reconhecido em 8,5 % a 31,7 % dos homens e em 0 a 18 % das mulheres clientes de serviços de saúde no Rio Grande do Sul e estimado como presente em 13 % da população adulta em Porto Alegre ( LUZ JR. 1974, BUSNELLO 1980, SOIBELMAN 1984, DUNCAN 1991 ). O tabagismo atinge 41,8 % da população adulta em Porto Alegre ( POHLMANN 1991) e estima-se o consumo de "chimarrão" em mais de 80 % das populações do Uruguai e do Rio Grande do Sul ( STEFANI 1990 ). A conscientização dos médicos em geral e, particularmente, dos endoscopistas e radiologistas para a procura de lesões diminutas em indivíduos sob risco para o câncer esofágico poderia aumentar o índice diagnóstico dos casos "precoces" (WANG 1981, MONNIER 1981, GUANREI 1982, LIGHTDALE 1984, PEURA 1985, SAVARY 1985, ENDO 1986, COZZI 1987, GUANREI 1988).

O grupo da Universidade de Kyushu, no Japão, relata que os pobres resultados dos tratamentos convencionais atribuídos ao diagnóstico tardio do câncer, levou-os a utilizar com maior rigor

a endoscopia do esôfago, utilizando-se, " freqüentemente, da cromatoscopia com borrifamento de solução de lugol a 2 % da mucosa esofágica. Essa conduta permitiu-lhes aumentar a frequência de casos "precoces" de 7 % ( 19 em 270 casos de câncer entre 1965 e 1984 ) para 23 % ( 23 casos entre 100 pacientes com câncer entre 1985 e 1988 ), ( SUGIMACHI 1989 ).

Entretanto, mesmo quando os casos chamados "precoces" são reconhecidos à endoscopia, apresentam-se, freqüentemente, já com invasão vascular e linfática, diminuindo a sobrevida esperada ( SUGIMACHI 1989, GOSEKI 1992 ).

Numa enquete nacional no Japão, em 1979, com 177 casos de carcinoma "precoce", definidos como envolvendo somente a mucosa ou a submucosa esofágica, demonstrou-se uma sobrevida média de 79,8 % em cinco anos, inferior aos 90 % relatados para os casos "precoces" gástricos ( NABEYA & ARAI 1981 e OTA 1981 apud GOSEKI, 1992 ).

SUGIMACHI, em estudo mais preciso ( 1989 ), encontrou em casuística do seu próprio grupo, 42 casos "precoces". Em 7 casos, a neoplasia era limitada somente à mucosa, sem invasão arteriolar ou linfática, e sete indivíduos apresentaram uma sobrevida de 79,2 % após acompanhamento por um período de cinco anos. Entretanto numa análise mais detalhada entre os 35 CASOS "PRECOSES" ATINGINDO A SUBMUCOSA ( 42,9 % já tinham invasão arteriolar e/ou linfática na parede esofágica e 17,1 %

envolvimento dos linfonodos regionais ), A SOBREVIDA EM CINCO ANOS foi de apenas 24,7 %, NAO MUITO DIFERENTE dos 15,6 % encontrados no grupo de CASOS "AVANÇADOS" da Universidade de Kyushi. Em 1991, esse mesmo autor, em nova enquete nacional no Japão, encontrou 2130 casos de "câncer precoce" do esôfago. Em 2,2 % do total ( 46 de 2130 ), com envolvimento somente da mucosa, a sobrevida foi de 88.4 % em cinco anos . Isso contrasta com a sobrevida de 54.5 % no grupo majoritário ( 2084 individuos ) que se apresentava com envolvimento também da submucosa esofágica.

GOSEKI ( 1992 ) estudou, comparativamente, a estrutura anatômica do esôfago e do estômago e identificou uma maior presença de arteriolas e vasos linfáticos na lâmina própria esofágica, quando comparada com a do estômago, o que explicaria a maior disseminação neoplásica e conseqüente pior prognóstico nos casos esofágicos "precoces" quando comparados com os casos gástricos "precoces". Nesse mesmo estudo, em 52 casos de câncer "precoce" do esôfago - todos carcinomas epidermóides - comparados com 227 casos "precoces" do estômago - todos adenocarcinomas - foi demonstrado, para uma mesma profundidade tumoral, uma maior invasão ( arteriolar, linfática intramural e dos linfonodos regionais ) nos casos "precoces" esofágicos quando comparados com os casos "precoces" gástricos ( Tabela 18 ).

TABELA 18. Câncer "Precoce" no Esôfago e no Estômago  
 Profundidade Tumoral e Invasão Linfática/Vascular  
 Frequências Relativas ( % )

| Profundidade<br>Tumoral | Esôfago<br>n=52 |       |      | Estômago<br>n=227 |       |      |
|-------------------------|-----------------|-------|------|-------------------|-------|------|
|                         | N(+)            | Li(+) | V(+) | N(+)              | Li(+) | V(+) |
| Mucosa                  | 8,3             | 8,3   | 25,0 | 1,8               | 1,3   | 0,0  |
| Submucosa               | 50,0            | 70,0  | 73,3 | 12,7              | 67,9  | 27,6 |

N(+)= linfonodos regionais invadidos  
 Li(+)= vasos linfáticos intramurais invadidos  
 V(+)= vasos arteriulares intramurais invadidos

GOSEKI 1992

Portanto, para atingir uma sobrevida significativamente superior aos casos avançados, sintomáticos, provavelmente não basta identificar apenas lesões diminutas, assintomáticas, como nos casos gástricos, mas é necessário identificar lesões envolvendo somente a mucosa ( GOSEKI 1992 ), que poderíamos chamar de lesões "superprecoces".

SUGIMACHI, em 1991, novamente aborda esse assunto e sugere

que o diagnóstico de câncer "precoce" do esôfago utilize critérios diferentes dos aplicados ao estômago, isto é, que se devam excluir dessa categoria os casos já com envolvimento da submucosa esofágica.

A necessidade de um diagnóstico do câncer esofágico restrito somente à mucosa aponta, portanto, para uma provável contribuição da detecção e da monitorização (acompanhamento periódico) das chamadas lesões "precursoras" com potencial evolutivo para câncer esofágico. Uma abordagem diagnóstica de tais lesões em indivíduos sob risco para o câncer do esôfago poderia contribuir para a melhora nas taxas de sobrevida dessa neoplasia.

A dificuldade maior para o diagnóstico tanto de lesões "precoces" ou "superprecoces" como das chamadas lesões "precursoras", reside na quase total ausência de sintomas nesses indivíduos (CRESPI 1982, MUNOZ 1984, LIGHTDALE 1984, PEURA 1985, SHU 1985).

Em indivíduos sob alto risco para desenvolver o câncer esofágico, como, por exemplo, nos pacientes previamente diagnosticados com outras neoplasias da cabeça e do pescoço e/ou do trato respiratório, a busca prospectiva de lesões sincrônicas no esôfago tem demonstrado uma alta frequência do câncer esofágico "precoce", assintomático, atingindo entre 6 e 24 % desses indivíduos. Os métodos utilizados por esses autores

incluem desde uma simples colheita de material celular esofágico, por uma escova citológica, introduzida através de uma sonda naso-gástrica, até a esofagoscopia com a utilização de cromatoscopia ( DOWLATASHI 1985 , SHONS 1985, PAPAZIAN 1985, COURAUD 1985, SAVARY 1985, HIX 1987 ).

Na República Popular da China, um ativo programa de rastreamento das populações assintomáticas sob risco para esse tumor tem sido desenvolvido desde a década de 1960, através de uma técnica aparentemente simples, barata e eficaz. O programa examina anualmente, todos os adultos maiores de 30 anos, que residem nas regiões sob alto risco para o câncer do esôfago do nordeste chinês, utilizando um pequeno balão de látex, inflável, para a colheita de material citológico do esôfago. A técnica chinesa, denominada "LAWANG", que significa "puxar uma rede (de peixes)", em alusão ao movimento de retirada do balão citológico esofágico, tem demonstrado uma grande aceitação pelos pacientes e uma elevada acurácia é relatada no diagnóstico do câncer esofágico. ( COORDINATING GROUP 1973, COORDINATING GROUP 1975, YANG 1980, SHU 1983, LIGHTDALE 1984, LIGHTDALE & WINAWER 1984, SHU 1985 ).

QIONG SHEN ( 1984 ) relata a "acurácia" pelo balão citológico em duas diferentes séries de pacientes, posteriormente confirmados, por biópsias endoscópicas ou resecção cirúrgica, como casos de câncer esofágico no Condado de Linxian.



A primeira série relata positividade para câncer em 87,8 % de 156 pacientes sintomáticos ambulatoriais. A segunda série relata 98,1 % de 110 pacientes também sintomáticos, internados em hospital e, presumivelmente, com doença mais avançada. Esse mesmo autor também descreve uma "taxa de diagnósticos corretos" de 93.1 % em 130 casos de câncer detectados numa série de 5800 indivíduos assintomáticos na cidade de Hebi, província de Henan. Entretanto os critérios utilizados como "padrão - ouro" para confirmar o diagnóstico citológico não são descritos. A fórmula utilizada para calcular esta "taxa de diagnósticos corretos" foi a seguinte:

"Taxa de Diagnósticos Corretos"

$$\frac{121}{121 + 9} = 93,1 \%$$

\* = número de casos de câncer diagnosticados inicialmente;

\*\* = número de casos diagnosticados, em até dois anos, através de reexames anuais pelo balão citológico.

Os chineses relatam também ( COORDINATING GROUP FOR THE RESEARCH OF ESOPHAGEAL CARCINOMA 1973, QIONG SHEN 1984 ), na província de Henan, Condado de Linxian, as seguintes frequências de casos "precoces" :

primeiro - 6,8 % de 3122 casos de câncer sintomático em indivíduos hospitalizados entre 1961 e 1971 ;

segundo - 16,3 % de 510 casos de câncer sintomático em pacientes ambulatoriais, entre 1963 e 1969 ;

terceiro - 70,6 % de 136 casos de câncer descobertos em rastreamento populacional de 11564 indivíduos assintomáticos com idade superior a 30 anos, entre 1970 e 1972 .

Na nossa revisão dessas séries, a descrição histopatológica de "precocidade" é restrita a somente 58 dos casos ressecados. Nesses, 31 estavam limitados ao epitélio, mas 27 já envolviam a submucosa . Nesse pequeno grupo relatado, observam-se diferentes graus de profundidade na invasão tumoral da parede esofágica, o que, provavelmente, origine a grande variabilidade nas taxas de sobrevida relatadas pelos chineses. Essas taxas de sobrevida, em diferentes grupos de indivíduos com câncer assintomático na China, variam entre 44 % e 90 % ao final de 5 anos ( WU 1979, LI 1980, GUANG SEN 1986, HUANG apud FERGUSON & SKINNER 1991 ).

Os pacientes cancerosos são levados à cirurgia e os demais indivíduos são reexaminados anualmente.

Baseados nos dados dos indivíduos reexaminados periodicamente no Condado de Linxian e utilizando-se da Classificação chinesa para os achados citológicos do epitélio esofágico colhidos pelo balão citológico ( normal, atipia celular, displasia leve ou acentuada e câncer ), SHU relata uma

frequência crescente de displasias e câncer com a idade, formando uma curva bimodal em que o pico para a displasia ( idade média = 52 anos ) antecede o pico para o câncer ( idade média = 57 anos ), sugerindo um caráter precursor e evolutivo das displasias ao câncer.

Em várias séries de indivíduos, acompanhados por até 12 anos com "displasias acentuadas", esse autor relata uma significativa evolução ao câncer esofágico ( Tabela 19 ).

TABELA 19. Displasias e Câncer na China

| PACIENTES COM<br>DISPLASIAS<br>ACENTUADAS | PERIODO<br>DE<br>ACOMPANHAMENTO | PACIENTES<br>COM<br>CANCER |
|---|---------------------------------|----------------------------|
| (n)                                       | (anos)                          | (%)                        |
| 308                                       | 1 - 2                           | 7,5                        |
| 142                                       | 2 - 5                           | 20,5                       |
| 44  | 5 - 9                           | 34,0                       |
| 17  | 9 -12                           | 53,0                       |

Modificado de SHU 1985

Interessante também, é notar que em outros pacientes com "displasias leves" ( n=530 ), 11,6 % evoluem à "displasia

acentuada" e 1 % evoluem à carcinoma" num período de acompanhamento de até 12 anos. Nos indivíduos com exames citológicos "normais" ( n=477 ), 51.4 % evoluíram para "displasia leve" e 7,3 % para "displasia acentuada", mas não houve progressão para carcinoma num período de até 5 anos de acompanhamento. O autor não relata, entretanto, os resultados do acompanhamento dos portadores de "atípias celulares".

KUVANO e colaboradores ( 1991 ), da Universidade de Kyushu no Japão, questionam a natureza precursora das displasias em relação ao câncer esofágico. Esses autores estudaram através do exame histopatológico, 16 casos de câncer "precoce" do esôfago ressecados, cirurgicamente, e não encontrou continuidade entre as áreas malignas e as áreas displásicas, sugerindo que tal fato, ao contrário do sugerido por diferentes autores ( DAY, MUNOZ & GHADIRIAN 1982, SHU 1985, GUANREI 1987, CHANG-CLAUDE 1990 ) indique que as lesões displásicas não têm um caráter preneoplásico, mas sim paraneoplásico.

Utilizando-se não da citopatologia, mas sim do exame histopatológico, outros grupos têm identificado lesões "precursoras" do câncer esofágico. Essas lesões, descritas em várias regiões do mundo sob alto risco para o câncer do esôfago, são, principalmente, as "esofagites crônicas", as "atrofias da mucosa" e as "displasias". ( CRESPI 1982, MUNOZ 1982, CRESPI 1984 - a, CRESPI 1984 - b, KUYLENSTIERNA 1985, OETTLE 1986, MUNOZ

1987, GUANREI 1987, GOSWAMI 1987, GIU 1988, WAHRENDORF 1989, CHANG - CLAUDE 1990, JASKIEWICZ 1992 ).

Essas lesões precursoras são encontradas, principalmente, nos terços médio e inferior do esôfago e podem ter uma distribuição focal ou multifocal, sugerindo um padrão "em mosaico" com a coexistência de diferentes tipos de lesões ( USHIGOME 1967, ENDO 1989, FONTES 1989, FONTES 1991, FERRARI JR 1991, KUWANO 1991, NAGAMATSU 1991, BARROS 1992 ). Essa distribuição focal pode contribuir para um significativo erro durante a amostragem, pois a colheita ( biópsias ) através da endoscopia faz-se ao acaso ( CRESPI 1979, OETTLE 1986, GOSWAMI 1987 , MUNOZ 1987 ).

CRESPI e colaboradores no Irã e na China ( CRESPI 1979, MUNOZ 1982, CRESPI 1982, CRESPI 1984 ) e OETTLE na Africa do Sul ( 1986 ) acreditam que a esofagoscopia simples possa determinar os locais mais adequados para as biópsias endoscópicas. Esses autores descrevem achados endoscópicos que poderiam estar associados à presença de lesões precursoras do câncer do esôfago. Tais achados seriam "rugosidade", "hiperemia difusa" e "áreas esbranquiçadas" na mucosa esofágica e indicariam a presença das "esofagites crônicas" e outras lesões. Entretanto esses autores não apresentam dados que validem essa hipótese. Naqueles estudos, há a descrição freqüente de presença de lesões precursoras ao exame histopatológico ( "esofagites crônicas", "atrofias" e

"displasias" ) em mucosa com aspecto "normal". Em estudo posterior, realizado em Pelotas, nesse estado, aquele grupo de pesquisadores internacionais que inclui CRESPI, PELLAYO CORREA, MUNOZ & VICTORA, descreve "importante ausência de concordância entre os achados endoscópicos e histopatológicos" em 60 indivíduos ( MUNOZ 1987 ).

GRUBER, em tese de mestrado, nesta Universidade ( 1992 ), estudou 99 pacientes "dispépticos" e demonstrou uma significativa baixa sensibilidade e especificidade e valor preditivo positivo e negativo da esofagoscopia simples na identificação de lesões "displásicas" ou de "esofagites crônicas" comparadas com o exame histopatológico.

FERRARI JR. e colaboradores, em São Paulo ( 1991 ), estudando 43 pacientes "dispépticos", presumivelmente com refluxo gastroesofágico, através da esofagoscopia simples ou mesmo associada à cromatoscopia com solução de Lugol, não encontraram uma correlação positiva entre os achados endoscópicos e os achados histopatológicos ( somente esofagites crônicas foram encontradas ).

Parece-nos que a esofagoscopia simples ou, mesmo quando associada à cromatoscopia com lugol ou azul de toluidina, possa ser útil na identificação de lesões carcinomatosas "precoces" ou "superficiais" do esôfago ( MANDARD 1980, HERLIN 1983, COURAUD 1985, PAPAIZIAN 1985, ENDO 1986, HIX 1987, SUGIMACHI 1988 ) mas,

aparentemente, ainda carece de valor diagnóstico para a identificação das lesões precursoras do câncer esofágico ( LIGHTDALE 1984, FERRARI JR 1991, GRUBER 1992, BARROS 1992 ).

As "esofagites crônicas" precursoras ao câncer esofágico caracterizam-se por um infiltrado linfoplasmacitório da mucosa e submucosa no terço médio e distal, associados à papilomatose e espessamento da camada basal mas não acompanhada por erosões ou ulcerações. Essas lesões têm sido as mais freqüentemente encontradas em indivíduos sob alto risco para o câncer esofágico. Ao contrário das esofagites associadas ao refluxo gastroesofágico, esses pacientes são, na sua imensa maioria, assintomáticos. Estudos comparativos entre áreas de alto e baixo risco para o câncer esofágico, utilizando-se do exame histopatológico obtido por múltiplas biópsias endoscópicas ao acaso no terço médio do esôfago, têm encontrado uma boa correlação entre a freqüência das "esofagites crônicas" e a incidência do câncer esofágico (CRESPI 1979, MUNOZ 1982 - a, MUNOZ 1982 - b, CRESPI 1984, OETTLE 1986 ). Em extenso estudo realizado na República Popular da China, na região de alto risco de LINXIAN, envolvendo 527 indivíduos, foi demonstrada a freqüência de "esofagite crônica" em 84 % , de "atrofias epiteliais" em 10 % e "displasias" em 8 % dos indivíduos assintomáticos. O reexame de 20 desses indivíduos, descritos como somente com "esofagite crônica", doze meses após, revelou a

progressão para "atrofia" e "displasia" em quatro indivíduos e para "câncer" em outros quatro ( MUNOZ 1982 ). Esse trabalho entretanto, pode ser criticado, pois as lesões mais avançadas descritas ao reexame desses 20 indivíduos, poderiam já estar presentes na mucosa e não terem sido detectados por erro de amostragem na escolha dos locais para biópsia, como anteriormente comentado.

Também na República Popular da China, outro extenso e prolongado estudo de acompanhamento de lesões "precursoras", através do exame histopatológico ( biópsias endoscópicas ) em indivíduos assintomáticos, caracterizou um definido potencial evolutivo para o câncer esofágico dessas lesões ( QIU & YANG 1988 ). Nesse trabalho, em que 300 indivíduos foram estudados em uma área de alto risco para o câncer esofágico ( HUIXIAN ) e 300 em área de baixo risco ( FANXIAN ), com acompanhamento por um período variando entre 30 e 78 meses, os seguintes pontos são relevantes:

primeiro - uma definida maior prevalência de "displasias" na área de alto risco, isto é, 36 % em HUIXIAN versus 6 % em FANXIAN;

segundo - uma definida maior prevalência de "esofagites crônicas", em grau moderado e acentuado, na área de maior risco, isto é, 36 % em HUIXIAN e 27 % em FANXIAN (  $p < 0.05$  ), embora a frequência global de todos os graus de esofagites fosse



semelhante nas duas áreas, isto é, aproximadamente 70 % ;

terceiro - uma evolução para o câncer em 33 % das "esofagites crônicas" acompanhadas por "displasias" e em 4 % das "esofagites crônicas" sem "displasias" aparentes.

Até o final da década de 1980, somente o câncer esofágico tinha sido associado com determinados fatores de risco bem conhecidos no nordeste da China, ou seja, o consumo de infusões de chás quentes, história familiar de câncer esofágico e pobre consumo de frutas frescas e produtos com farinha de trigo. CHANG-CLAUDE e colaboradores em 1990, integrando um grupo internacional de pesquisadores, demonstraram que os mesmos fatores de risco para o câncer do esôfago na China estão associados com as "esofagites crônicas" nos graus "leve" e "moderado". Esses autores estudaram 538 indivíduos, com idades entre 15 e 26 anos, vivendo numa área sob alto risco para o câncer do esôfago; 354 eram homens e 184 eram mulheres. Através das biópsias obtidas pela endoscopia digestiva alta, identificaram, histologicamente, "esofagite crônica" em 43,4 % os homens e 35,8 % das mulheres, distribuídos entre os graus "muito leve", "leve" e "moderado". Não houve casos de esofagite "acentuada" ou "displasias" e somente 5 apresentavam "atrofia epitelial". Os graus "leve" e "moderado" das esofagites crônicas apresentaram-se positivamente correlacionados com os fatores de

risco acima mencionados. O grau "muito leve" introduzido pelo Professor Pelayo Correa, que participa de modo proeminente naquele grupo internacional de pesquisadores, é dificilmente reproduzível por outros patologistas e está, presentemente, em desuso ( PELAYO CORREA, comunicação pessoal ).

## 6.2 Comentários sobre os resultados do presente trabalho

### 6.2.1 Seleção dos Pacientes

Entre os 3824 e 657 pacientes internados na Unidade de Alcoolismo do Hospital Psiquiátrico São Pedro, durante os períodos do "ESTUDO I" e "ESTUDO II-a", somente 15 a 30 % do total se voluntarizaram aos estudos, respectivamente "I" e "II-a". O elevado índice de altas hospitalares precoces, estimado em 70 a 85 % do total, " a pedido " dos pacientes antes de completado o período de desintoxicação alcoólica ( previamente estimado entre cinco - 05 - a doze - 12 - dias após a baixa hospitalar), ocasionou um grande número de "perdas" para o estudo. Nesse grupo majoritário, os não - voluntários, uma série de complicações orgânicas, principalmente associadas ao consumo de álcool, foi encontrada acometendo outros 5 % do total dos pacientes internados: delirium tremens, síndrome de Wernicke-Korsakoff, demência alcóolica, convulsões tônico-clônicas generalizadas e sepse com manifestações variadas. Essas complicações não permitiram a disponibilidade desses indivíduos aos estudos.

Entre os indivíduos na Unidade de Alcoolismo que se voluntarizaram ao estudo, surpreendeu-nos que somente 25 % apresentavam-se com um ESCORE inferior a 3 no questionário de fatores de risco sendo a maioria dos excluídos ( 27,5 % -

"ESTUDO I" e 35 % - "ESTUDO II a" ) rejeitada por apresentar idade inferior a 30 anos.

Os pacientes que entraram nos "ESTUDO I" e "ESTUDO II-a" considerados como de "Maior Risco", representam aparentemente, um grupo sem complicações orgânicas como as relatadas acima e, talvez, com menor comprometimento esofágico do que o grupo dos indivíduos internados naquela Unidade de Alcoolismo e perdidos para o estudo. Entretanto pelo seu consumo acentuado de álcool ( média 1000 g/dia x 10 anos ), de fumo ( 40 cigarros/dia x 10 anos ), e de chimarrão ( média 1500 ml/dia x 10 anos ), possuem um risco relativo para o câncer do esôfago, bem maior do que o estimado para o grupo "Menor Risco" ( consumo médio de álcool 120 g/dia x 10 anos OU consumo médio de fumo 20 cigarros/dia x 10 anos OU consumo de chimarrão de 700 ml/dia x 10 anos ).

No grupo "Menor Risco", o critério ESCORE 1 foi aceito, inicialmente, pela expectativa de que dificilmente encontraríamos um grupo-controle com indivíduos não expostos àqueles fatores de risco. Isso foi confirmado na amostra de 148 indivíduos estudados aonde NENHUM apresentou " ESCORE ZERO ".

## Idade

Nas regiões com alto risco para o câncer esofágico, as lesões "precursoras" têm sido detectadas desde os 15 anos de idade, aumentando progressivamente até a um máximo na quinta década. ( CRESPI 1984, SHU 1985, GUANREI 1987, WAHRENDORF 1989, CHANG-CLAUDE 1990 ). É interessante notar que, na China, numa curva de distribuição segundo a idade, a frequência relativa máxima ("pico") para as lesões precursoras precederia, temporalmente, o "pico" das lesões cancerosas propriamente ditas, por um período aproximado de 5 a 10 anos ( SHU 1985, GUANREI 1987 ). Essa maior frequência de lesões precursoras, entre os 30 e os 60 anos de idade, fez-nos selecionar, para o presente estudo, indivíduos nessa faixa etária, procurando maximizar a probabilidade da presença de lesões.

Observamos, na Tabela 5, a média de idade acima de 40 anos para todos os grupos estudados. É provável que a frequência de lesões precursoras, especialmente das displasias, aumentasse se seleccionássemos grupos de indivíduos com média mais elevada, por exemplo, acima da quinta ou sexta década.

## Sexo

Quanto ao sexo, verifica-se que a frequência de lesões precursoras nas regiões de médio a alto risco é maior no sexo masculino, mas com uma tendência à igualdade entre os sexos nas regiões com altíssimo risco, o que também se observa, paralelamente, para os casos de câncer do esôfago naquelas áreas ( YANG 1980, SHU 1985, GUANREI 1987, CHANG-CLAUDE 1990 ).

Na nossa área geográfica, para o câncer do esôfago, há um nítido predomínio do sexo masculino sobre o feminino, numa proporção aproximada de 3:1 ( PROLLA 1992 ) . Por esse raciocínio, presumimos uma maior frequência de lesões precursoras no sexo masculino e, portanto, selecionamos para o estudo somente homens.

## Procedência

A residência rural tem sido encontrada como fator de risco independente para o desenvolvimento do câncer do esôfago ( VICTORA 1987 ).

PROLLA, DIETZ & COSTA ( 1992 ) demonstraram, também, uma concentração de câncer do esôfago em certas microrregiões do

Estado do Rio Grande do Sul, principalmente na Zona da Campanha.

É interessante notar, também, que as populações daquelas microrregiões do Estado do Rio Grande do Sul residem, predominantemente, em zonas rurais.

A procedência não foi critério para a seleção dos pacientes no nosso estudo, mas observamos uma distribuição similar entre todos os grupos estudados. Há, relativamente, uma pequena frequência ( entre 10 e 20 % ) de indivíduos residentes ou procedentes das áreas rurais do estado.

Os resultados no grupo "Maior Risco" ou com ESCORE 3, demonstraram, também, uma uniformidade quanto à distribuição da procedência, tanto no "ESTUDO I" quanto no "ESTUDO II-a", apesar de um longo período de separação ( aproximadamente 2 anos ) entre esses dois estudos ( Tabela 5 ).

No grupo "Menor Risco", tanto a distribuição etária média quanto a procedência foram similares ao grupo "Maior Risco".

## Escore de Fatores de Risco

Há uma nítida diferença nos escores que utilizamos para a seleção dos pacientes nos grupos "Maior Risco" e "Menor Risco".

Na amostra estudada, procuramos uniformizar os grupos quanto à idade ( igual ou maior do que 30 anos ) e ao sexo ( masculino ), mas, com a utilização desse escore ( Tabela 4 ), procuramos separar os indivíduos quanto a uma MAIOR ou MENOR exposição aos fatores de risco mais importantes e, portanto, uma provável maior presença de lesões precursoras no grupo "Maior Risco" ( ESCORE 3 ) e uma menor presença de lesões nos indivíduos com "Menor Risco" ( ESCORE 1 ).

Elegemos como fatores de risco o consumo de bebidas alcoólicas ( > 80 g / dia por mais de 10 anos ), o uso do fumo ( > 20 cigarros / dia por mais de dez anos ) e o consumo do chimarrão ( mais de 500 ml / dia por mais de 10 anos ).



### 6.2.2 " ESTUDO I "

#### Tolerabilidade, Sucesso à Introdução do Balão Citológico Chinês e Classificação dos Achados Citopatológicos

No nosso estudo, observou-se grande tolerabilidade ao exame pelos pacientes ( 99 % dos 289 pacientes ). Isso verificou-se desde o início, mesmo quando os médicos examinadores não dominavam ainda a técnica de introdução e da colheita do material celular com o balão citológico.

A tolerabilidade relatada na literatura também é elevada. Alcança a 85 % de 99 pacientes alcoolistas na cidade de Nova Iorque, 15 % tendo apresentado náuseas transitórias naquele estudo, mesmo considerando-se que os autores utilizaram um volumoso balão de Miller-Abbott recoberto por uma malha de seda ( KORSTEN 1985 ).

Em Chicago, a introdução foi possível em 95 % de 82 pacientes com diversas lesões ( incluindo-se pacientes com câncer do esôfago ) e em 96 % de 82 alcoolistas assintomáticos atendidos ambulatorialmente ( TSANG 1987 ).

Na China e na Africa do Sul, a introdução com sucesso é

estimada em mais de 90 % dos pacientes estudados ( SHU 1983 e 1985, BERRY 1980 , SHU comunicação pessoal, 1987).

Os efeitos colaterais observados no nosso estudo foram, principalmente, "tosse", "lacrimejamento", "náuseas" e "arcadas de vômitos" em 172 ( 59.5 % ) pacientes alcoolistas, tabagistas e consumidores de chimarrão. Esses sintomas ocorreram sempre associados e por um período transitório com duração de dois a três minutos.

Odinofagia ocorreu em 7 pacientes ( 2.4 % ) e 3 ( 1 % ) não toleraram o exame.

A alta freqüência dos sintomas quando comparados com os observados por KORSTEN ( 1985 ) e JACOB ( 1990 ) não nos surpreendeu, pois sabemos da suscetibilidade dos indivíduos alcoolistas, no período de desintoxicação alcoólica ,ao reflexo de vômito. Frequentemente, esses indivíduos apresentam vômitos matinais, espontâneos ou induzidos pela higiene bucal, nos primeiros dias após a abstinência alcoólica ( BARROS & GALPERIN 1987 ). Nos outros estudos descritos na literatura e envolvendo alcoolistas, os pacientes não estavam em período de desintoxicação alcoólica e, provavelmente, estariam menos suscetíveis aos sintomas transitórios que observamos.

Foi surpreendente o grau de sucesso, definido como a introdução do balão até a 40 centímetros da arcada dentária superior, com recuperação de material celular abundante de

epitélio pavimentoso em 286 alcoolistas ou 99 % do grupo. Parte deste material pode ter sido originado não só do esôfago, mas também da oro-faringe, do trato respiratório ( presença de células ciliadas em 9,3 % ), e mesmo da região cárdica do estômago ( presença de células prismáticas em 10,0 % ) ( vide Tabela 9 ).

A técnica pareceu-nos muito simples e rápida, consumindo entre três a cinco minutos por paciente, desde a colheita até a fixação do material na lâmina.

A introdução foi alcançada na primeira tentativa em 255 pacientes ( 88,2 % ) e em até 99 % com uma segunda ou terceira tentativas.

Em dez indivíduos observados através da fluoroscopia simultaneamente à introdução do balão citológico chinês ( marcado por pequena quantidade - 0,5 ml - de sulfato de bário ), observou-se a progressão da sua extremidade distal até a região do esôfago distal em todos os indivíduos, o que atesta o contato do balão com a maior parte da mucosa esofágica.

Em 152 indivíduos submetidos ao exame com o balão citológico e à endoscopia imediatamente após ( "ESTUDO II " ), não se observou nenhuma evidência de sangramento macroscópico mesmo em presença de varizes esofágicas em grau moderado ( Grau II/IV ) em 5 indivíduos.

Identificamos hemácias ( >5 por campo microscópico de grande

aumento ) em somente 4 pacientes de um total de 289. É importante salientar-se que a estimativa retrospectiva de varizes nesse "ESTUDO I" era de 24 pacientes ( 8 % ) ( Tabela 9 ). Isso sugere que o balão citológico chinês, além de colher material citopatológico abundante, não provoca sangramento significativo, mesmo em presença de varizes esofágicas. Essa ausência de complicações hemorrágicas é observada também na China, aonde se utiliza largamente o balão citológico ( SHU 1985 ). Nas regiões sob alto risco para o câncer do esôfago na China, CRESPI e colaboradores ( 1984 ) também identificaram a presença de varizes ( em grau "leve" a "moderado" e cuja etiologia é desconhecida ) entre 7,2 e 9,4 % dos indivíduos, não se relatando, também, complicações hemorrágicas associadas ao uso do balão citológico ( SHU 1985 ).

TSANG ( 1984 ) relata apenas uma complicação ( pneumonia por aspiração ) em 82 pacientes estudados com o balão citológico e por endoscopia, imediatamente após, com sedação intravenosa do paciente.

### 6.2.3 " ESTUDO II - a "

#### Exame Histopatológico de Lesões Precursoras na Mucosa Esofágica através de Biópsias Colhidas por Pinça Endoscópica

##### Adequação das amostras colhidas

As lesões descritas nos indivíduos assintomáticos, sob risco para o câncer do esôfago, tem sido obtidas, principalmente, através de biópsias da mucosa esofágica por pinçamento endoscópico ( CRESPI 1979, CRESPI 1982, CRESPI 1984, GUANREI 1987, CHANG CLAUDE 1990 ). O mesmo ocorre para o diagnóstico das esofagites por refluxo gastroesofágico ( FRIERSON 1990 ). Entretanto alguns autores preconizam o uso da biópsia por sucção, utilizando o tubo de RUBIN ou de QUINTON, como o mais adequado para o estudo histopatológico da mucosa esofágica ( FINK 1983, KNUFF 1984 ).

FINK revela, num detalhado estudo com 18 voluntários normais estudados por pHmetria de 24 horas, manometria esofágica e esofagoscopia, que, entre 53 biópsias por sucção, 92,5 % continham a lâmina própria e a muscularis mucosa e 83 % dos fragmentos estavam bem orientados para o corte e estudo histológico, enquanto que, em 28 biópsias com a pinça

endoscópica, em 100 % só havia epitélio e somente em 35 % os fragmentos estavam bem orientados . KNUFF & colaboradores ( 1984 ), estudando 40 pacientes com esofagite de refluxo, chegaram a conclusões semelhantes. A biópsia por sucção foi conclusiva em 80 % dos casos, enquanto que a obtida por pinçamento endoscópico o foi em somente 59 % .

PELAYO CORREA ( comunicação pessoal ) e FRIERSON ( 1990 ), em extenso artigo de revisão, apontam que o maior problema para o diagnóstico histopatológico, tanto de "lesões precursoras" ao câncer esofágico ( esofagites crônicas, atrofia e displasias ) quanto para a esofagite por refluxo gastroesofágico, é a orientação adequada em papel filtro ou similar, que deve ser realizada imediatamente após a biópsia e antes de fixá-la em formalina ou outras soluções.

ZEITOUN, utilizando técnica de orientação da biópsia endoscópica ( com o auxílio de lugol ) em papel filtro, cita uma boa orientação em 89.2 % de 83 fragmentos e a identificação da lamina própria em 87.8 % dos fragmentos bem orientados.

REID e colaboradores ( 1988 e 1991 ) relatam, também, a adequação de biópsias endoscópicas orientadas em papel-filtro na detecção de displasias ou adenocarcinoma precoce em pacientes com epitélio de Barrett.

No nosso trabalho, optamos pelas biópsias endoscópicas utilizando uma pinça convencional. Obtivemos material adequado

para interpretação em 91 % dos fragmentos obtidos, isto é, a profundidade da biópsia ultrapassava, pelo menos, a camada basal do epitélio. Em 43 % das nossas biópsias, obtivemos a lâmina própria e a muscular da mucosa. Essa frequência elevada na obtenção da muscular da mucosa por pinças endoscópicas talvez seja devido à técnica utilizada, que consistiu em, após a localização da área desejada e o posicionamento da pinça na posição aberta, proceder-se, sistematicamente, a uma aspiração vigorosa ou sucção total do ar contido na luz esofágica, ocasionando um "enrugamento" da mucosa e uma apreensão firme e mais profunda do fragmento pinçado. Foi fundamental para a boa orientação ( observada em 91 % dos fragmentos ) um treinamento breve, na sala de endoscopia, utilizando-se de um microscópio de dissecação nos estágios iniciais do trabalho. As biópsias foram sempre obtidas no terço médio do esôfago, entre 10 e 20 centímetros acima da "ora serrata", para minimizar os efeitos histológicos associados a um possível refluxo gastroesofágico "fisiológico" ( ISMAIL-BEIGI 1970, ISMAIL-BEIGI 1974, WEINSTEIN 1975, FINK 1983, KNUFF 1984, FRIERSON 1990 ).

O grau de concordância entre os dois patologistas foi também muito elevado ( 96 % ) e a concordância entre o patologista principal do estudo ( ANTONIO CARLOS KRUEL PUTTEN ) e o Professor PELAYO CORREA, em 27 lâminas a ele enviadas e distribuídas nas 6 categorias diagnósticas, atingiu o grau de 76 %.

Tabela 18. Grau de Concordância Diagnóstica entre os Patologistas do HCPA

| Diagnóstico Inicial<br>por dois Patologistas<br>em conjunto ( A+B )<br><br>( n = 25 ) | Diagnóstico pelo<br>Patologista<br>A<br><br>( n = 25 ) | **<br>Diagnóstico pelo<br>Patologista<br>B<br><br>( n = 25 ) | ** |
|---|--|--|----|
| Diagnósticos  |  |  |    |
| Normal  | 5  | 5  | 5  |
| Esofagite<br>Crônica "Leve"   | 5  | 4  | 5  |
| Esofagite<br>Crônica "Moderada"   | 5  | 5  | 4  |
| Esofagite<br>Crônica "Acentuada"  | 5  | 5  | 5  |
| Displasias  | 5  | 4  | 3  |

\*\* = Diagnóstico individual por cada patologista ( A ou B ) seis meses após o diagnóstico ( em conjunto ) realizado no início do trabalho.

Concordância A / A+B = 93 %

Concordância B / A+B = 90 %

Concordância A x B = 96 %



## Esofagites Crônicas, Displasias, Atrofia Epitelial e Acantose de Células Claras

A alta prevalência das "esofagites crônicas" encontrada no grupo de "Maior Risco" está de acordo com o encontrado em outros estudos envolvendo indivíduos também sob risco para o câncer do esôfago ( CRESPI 1979, CRESPI 1982, MUNOZ 1982, GUANREI 1986, OETTLER 1986, MUNOZ 1987, GOSWAMI 1987, WAHRENDORF 1989, CHANG-CLAUDE 1990 ). Essa elevada presença das "esofagites crônicas", em vários graus, no grupo "Maior Risco", significativamente mais marcada em relação ao grupo "Menor Risco", sugere que a exposição a bebidas alcoólicas, ao fumo e ao chimarrão contribua para essa diferença. O refluxo gastroesofágico poderia ser apontado como responsável por essas alterações tanto no grupo "Maior Risco" quanto no grupo "Menor Risco". Especialmente nos pacientes que apresentaram refluxo com longa duração, o quadro histopatológico seria indistinguível da chamada "esofagite crônica epidêmica" ( PELAYO CORREA 1982, FRIERSON 1990 ). Nesse trabalho, não foi estudada a presença de refluxo gastroesofágico, através de métodos sensíveis, tais como a pHmetria de 24 horas ou a cintilografia radioisotópica, o que impede uma conclusão definida sobre a presença de refluxo como um fator de confusão para explicar as alterações histopatológicas observadas.

Sabemos que a ingestão de álcool diminui a pressão de esfíncter esofágico inferior e propicia um maior refluxo gastroesofágico com significativas alterações motoras nestes indivíduos ( HOGAN 1972, KAUFMAN 1978, KESHAVARZIAN 1987 ). Entretanto a presença de esofagites crônicas induzidas por refluxo gastroesofágico no ( terço médio ) em alcoolistas é desconhecida.

Parece-nos que não é possível afastar a presença de refluxo gastroesofágico como a causa dessas lesões, no grupo "Maior Risco", entretanto é possível considerar que o refluxo gastroesofágico não seja o principal fator etiológico dessas lesões, pelos seguintes pontos relevantes:

primeiro - o local aonde identificamos essa alta frequência de "esofagites crônicas", o terço médio, não é frequentemente envolvido pelas lesões causadas pelo refluxo gastroesofágico, ao contrário do observado para o terço distal esofágico ( ISMAIL-BEIGI 1970, ISMAIL-BEIGI 1974, WEINSTEIN 1975, FINK 1983, KNUFF 1984, FRIERSON 1990 ). WEINSTEIN relata que, em 57 % de 19 pacientes assintomáticos com refluxo gastroesofágico , as alterações histopatológicas ocorreram nos 2,5 centímetros mais distais do esôfago e, em 76 % , estão restritas aos 10 centímetros mais distais desse órgão;

segundo - os pacientes com "Maior Risco" apresentavam evidências endoscópicas compatíveis com esofagite por refluxo

gastroesofágico marcado, tal como a combinação de "erosões" e "hiperemia" no terço distal do esôfago ( grau II- III de TYTGAT ( TYTGAT 1990 ) numa frequência semelhante à encontrada em pacientes com "Menor Risco". Isso sugere uma frequência aproximadamente igual de refluxo gastroesofágico nos dois grupos estudados. É interessante notar também, que entre os sintomas comumente associados à hipersecreção ácida ( como dor epigástrica, pirose e odinofagia - NEBEL 1976 ) observou-se no presente estudo uma menor frequência de dor epigástrica, e uma frequência não maior nos indivíduos do grupo "Maior Risco" quando comparados com os do grupo "Menor Risco".

terceiro - a presença de eosinófilos (  $> 1$  / campo de 400 x ), considerada usualmente presente em 50 % dos casos de refluxo gastroesofágico ( WINTER 1982, BROWN 1984 ) como um bom marcador de refluxo gastroesofágico foi encontrada em valores relativamente baixos e muito próximos entre os dois grupos - 12 % no grupo "Maior Risco" e 16 % no grupo "Menor Risco" ( WINTER 1982, SHUB 1985, FRIERSON 1990 ).

É provável então, considerar que, essas lesões apresentadas principalmente no grupo "Maior Risco", possam estar associadas a outras causas, provavelmente a ação direta, irritativa, das bebidas alcoólicas, do fumo e do chimarrão.

A elevada frequência de lesões do tipo "esofagite crônica" no grupo "Menor Risco" é semelhante à encontrada num grupo de 44

indivíduos dispépticos, estudada em São Paulo em 1990 ( Tabela 21 ). Entretanto há uma maior concentração, no nosso grupo, das formas "moderada" e "acentuada" que, combinadas, alcançam a 29,3 % na nossa amostragem e somente 11,6 % no grupo de São Paulo. Além disso, encontramos "displasia" em grau "leve a moderado" em 3 indivíduos no grupo "Menor Risco" do nosso estudo e nenhum caso de "displasia" foi identificado no estudo em São Paulo. Naquele estudo, apesar da inclusão de outras variáveis, tais como a presença de mulheres e de uma faixa etária ampla ( idades entre 15 e 78 anos ), é possível uma comparação com os nossos dados no grupo "Menor Risco", pelas seguintes características comuns:

primeira - o tipo de sintomas comuns aos dois grupos ( pirose, epigastralgia, empaxamento );

segunda - a escolha de local semelhante para a obtenção da biópsia ( local distando 10 centímetros acima da "ora serrata");

terceira - a utilização de critérios semelhantes para o diagnóstico histopatológico ( classes diagnósticas "leve", "moderada" e "acentuada", de acordo com a presença de papilomatose e infiltrado linfoplasmocitário no epitélio e/ou lâmina própria).

Uma comparação com aquele trabalho permite considerar que a maior gravidade das "esofagites crônicas" no nosso estudo possa estar relacionada a:

1. uma maior exposição a fatores de risco no grupo de Porto Alegre do que no grupo de São Paulo;

2. uma exposição a fatores de risco presentes em Porto Alegre e não presentes no grupo de pacientes em São Paulo;

3. presença de refluxo gastroesofágico mais intenso no nosso grupo "Menor Risco";

4. possível discordância dos critérios histopatológicos utilizados.

A presença, surpreendente no nosso grupo previamente definido como o de "Menor Risco" ( ESCORE 1 no questionário de fatores de risco ), de "displasias" em 3 indivíduos ou 3 % do total desse grupo, contra 3,4 % no grupo "Maior Risco" ( ESCORE 3 ), sugere , também, que esses pacientes possam estar expostos a outros fatores de risco além do consumo do álcool, do fumo e do chimarrão. Numa estimativa da quantidade consumida de álcool, fumo e chimarrão, ficou evidente que não só os indivíduos com "Menor Risco" apresentavam a exposição a somente um daqueles fatores de risco controlados no nosso estudo, mas que o seu

consumo médio de álcool, de fumo e de chimarrão, quando presente, era respectivamente, 8, 2 e 2 vezes menor do que os com "Maior Risco". É possível que o grupo "Menor Risco" estivesse exposto a outros fatores de risco não controlados nesse estudo. Uma diminuição no consumo de frutas frescas com conseqüentes deficiências vitamínicas, como por exemplo de riboflavina, de caroteno, de retinol, das vitaminas "A" e "E", do ácido folínico e do zinco são bem documentadas em vários estudos, inclusive no Brasil ( RS ) e poderia estar presente nesse grupo. Não detectamos, ao exame físico geral e da cavidade oral em particular, evidências para deficiências nutricionais específicas. Entretanto essas evidências clínicas só se manifestariam quando essas deficiências vitamínicas fossem acentuadas ou prolongadas. Portanto deficiências sub-clínicas poderiam estar atuando tanto no grupo "Maior Risco" quanto no "Menor Risco" ( COOK-MOZZAFARI 1979, YANG 1982, MELLOW 1983, ZARIDZE 1985, VASSALLO 1985, VICTORA 1987, JASKIEWICZ 1988, WAHRENDORF 1988, JACKSON & GOLDEN 1988 ). O consumo diário de carne sob a forma de churrasco , hipoteticamente com a formação de substâncias cancerígenas, tais como as nitrosaminas, foi descrito recentemente e poderia, também, estar presente nesse grupo ( STEFANI 1990 ). Uma terceira possibilidade seria um diagnóstico incorreto das "displasias". A difícil distinção entre as displasias e os processos inflamatórios acentuados, tais

como as "esofagites crônicas", é bem conhecida pelos patologistas ( MORSON & JASS 1985 ) e foi abordada em detalhe por JACOB e colaboradores ( 1990 ) tanto para o exame citopatológico quanto para o histopatológico. É importante salientar a alta frequência das "esofagites crônicas acentuadas" tanto no grupo "Menor Risco" quanto no "Maior Risco", o que pode ter contribuído para um possível erro diagnóstico das lesões displásicas. Todas essas considerações são pertinentes, mas o pequeno número de casos de "displasias" não permite uma análise mais sólida para essas lesões.

A presença de "acantose de células claras", no nosso estudo, não foi detectada inicialmente e só foi identificada após revisão cuidadosa das lâminas. A frequência encontrada foi significativamente menor no grupo "Menor Risco" ( 12 % ) do que no "Maior Risco" ( 26 % ) e, também, inferior à encontrada no Irã ( 66 % e 64,9 % homens e mulheres, respectivamente ), na China ( 80,8 % e 72,4 % , adultos e 26 % e 17,9 adolescentes, respectivamente, do sexo masculino e feminino) e na Índia ( 30,8 % no sexo masculino ), em indivíduos sob alto risco para o câncer do esôfago. Também nos indivíduos sob baixo risco na China, a frequência encontrada é muito elevada ( 82,9 % e 85 % para os sexos masculino e feminino, respectivamente )( CRESPI 1979, CRESPI 1982, GOSWAMI 1987, GUANREI 1987 ).

Apesar da alta frequência com que têm sido relatada em indivíduos sob alto risco para o câncer do esôfago, o possível caráter precursor ao câncer esofágico das acantoses de "células claras" é questionado. Essa alteração, em geral, acompanha as "esofagites crônicas" nas áreas sob alto risco, mas a sua presença tem sido também descrita em áreas com baixo risco para o Câncer do Esôfago na China ( JIAOXIAN ) e em associação com esofagites pós - quimioterapia, em mucosa recobrando tumores submucosos e, recentemente, em presença de refluxo gastroesofágico ( CRESPI 1979, PELAYO CORREA 1982, MUNOZ 1984, MORSON & JASS 1985, GOSWAMI 1987, CHANG-CLAUDE 1990, FRIERSON 1990 ). Recentemente, foi descrita a presença de imunoglobinas de cadeia leve nessas células cujo significado é incerto. ( JESSUN apud FRIERSON 1990, FRIERSON 1990 ).

Em estudo envolvendo 19 pacientes com câncer do esôfago avançado, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com três biópsias por paciente em mucosa próxima mas não contígua ao tumor, com aspecto " normal ", observamos a presença de carcinoma "in situ" em três casos ( 15,7 % ), "displasias" em cinco ( 26,3 % ) e "esofagites crônicas" em quinze ( 78,9 .% ), mas não observamos a presença de "células claras" ou de "atrofia epitelial" nos 53 fragmentos obtidos ( BARROS 1992 ).



É digno de nota, também, que não identificamos, nos pacientes dos grupos "Maior Risco" e "Menor Risco", nenhum caso de "atrofia epitelial", ao contrário das relativamente altas frequências observadas no Irã ( 12,7 % e 8,3 % para o sexo masculino e feminino ), na China ( 11,6 % e 9,6 % em adultos e 3,0 % e 0 % em adolescentes para o sexo masculino e feminino , respectivamente ) e na Índia ( 28,9 % , sexo masculino ), em indivíduos sob alto risco . Mesmo em indivíduos com baixo risco na China, identificou-se a presença de atrofia epitelial ( 0,7% de homens adultos ). No estudo de Pelotas ( RS ), envolvendo consumidores de chimarrão, somente foram encontradas esofagites crônicas "leves", não se observando atrofia do epitélio. O mesmo ocorreu no grupo "Dispépticos" de São Paulo ( MUNOZ 1982, CRESPI 1984-a, CRESPI 1984-b , MUNOZ 1987, GOSWAMI 1987, GUANREI 1987, QIU 1988, WAHRENDORF 1989, CHANG-CLAUDE 1990, FERRARI JR 1991 ).

Uma análise dos achados histopatológicos observados no nosso estudo coloca tanto o grupo "Menor Risco" quanto e, principalmente, o grupo "Maior Risco" como portadores de lesões precursoras ( "esofagites crônicas" e "displasias" ) potencialmente evolutivas ao câncer do esôfago. .

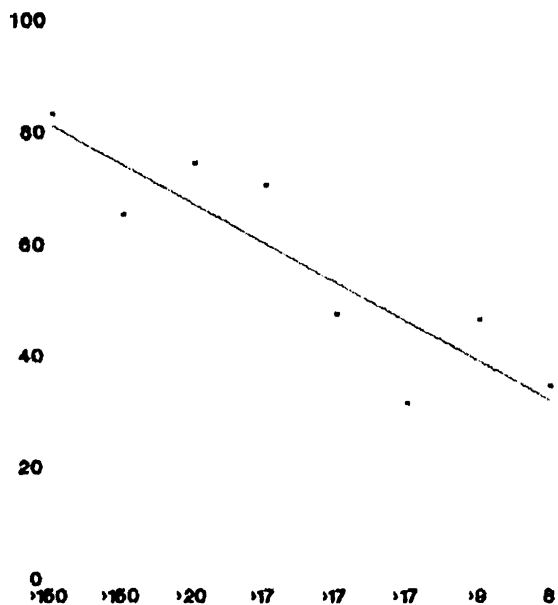
TABELA 21. Coeficientes de Incidência Ajustados à Idade e Frequências Relativas ( % ) de Lesões Precursoras ao exame Histopatológico em Regiões sob Risco para o Desenvolvimento do Câncer do Esôfago

|   | Alto Risco       |       |                 | Médio Risco     |                     |                | Baixo Risco       |      |
|---|------------------|-------|-----------------|-----------------|---------------------|----------------|-------------------|------|
| IRA   | CHINA<br>Linxian | INDIA | BRASIL<br>POA > | BRASIL<br>POA < | BRASIL<br>Pelotas/C | BRASIL<br>SP/D | CHINA<br>Jiaoxian |      |
| <b>Coeficiente de Incidência Ajustado à Idade</b> |                  |       |                 |                 |                     |                |                   |      |
|   | 105              | 170   | >20             | >17             | >17                 | >17            | >9                | 8    |
| <b>Número de indivíduos estudados</b>             |                  |       |                 |                 |                     |                |                   |      |
|   | 213              | 292   | 107             | 60              | 99                  | 60             | 43                | 152  |
| <b>ESOFAGITES ( % )</b>                           |                  |       |                 |                 |                     |                |                   |      |
| Leve  | 58,7             | 55,8  | 44,8            | 31,7            | 18,2                | 31,7           | 34,9              | 33,5 |
| Moderada  | 21,6             | 7,5   | 22,4            | 26,7            | 21,2                | 0,0            | 9,3               | 0,7  |
| Acen-<br>tuada                                    | 2,8              | 1,7   | 7,5             | 11,7            | 8,1                 | 0,0            | 2,3               | 0,0  |
| Total   | 83,1             | 65,0  | 74,7            | 70,1            | 47,5                | 31,7           | 46,5              | 34,2 |
| <b>ACANTOSE DE "CELULAS CLARAS" ( % )</b>         |                  |       |                 |                 |                     |                |                   |      |
|   | 66               | 80,8  | 30,8            | 26,0            | 12,0                | 40,0           | nd                | 82,9 |
| <b>ATROFIA EPITELIAL ( % )</b>                    |                  |       |                 |                 |                     |                |                   |      |
|   | 12,7             | 11,6  | 28,9            | 0,0             | 0,0                 | 0,0            | 0,0               | 0,0  |
| <b>DISPLASIAS ( % )</b>                           |                  |       |                 |                 |                     |                |                   |      |
|   | 4,7              | 7,9   | 7,5             | 3,4             | 3,0                 | 0,0            | 0,0               | 0,0  |

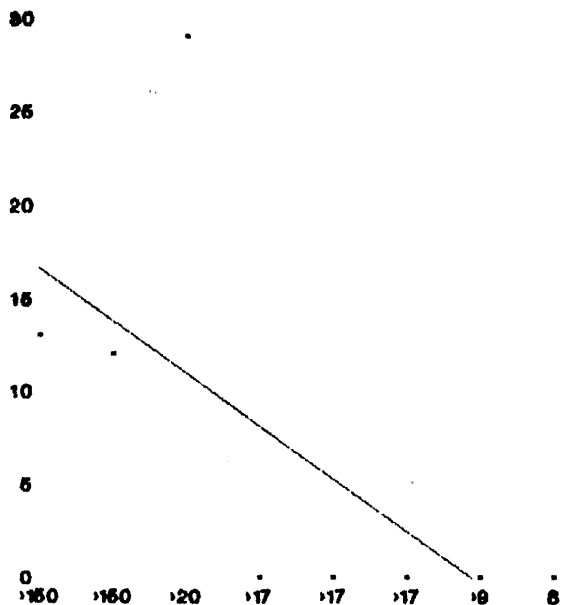
Modificado de Munoz, 1987

Observação: POA ">" = grupo "Maior Risco" Porto Alegre; POA "<" = grupo "Menor Risco" em Porto Alegre; Pelotas/C = grupo de usuários de chimarrão ( Pelotas ); SP/D = grupo "Dispépticos" em São Paulo; nd = não descrito

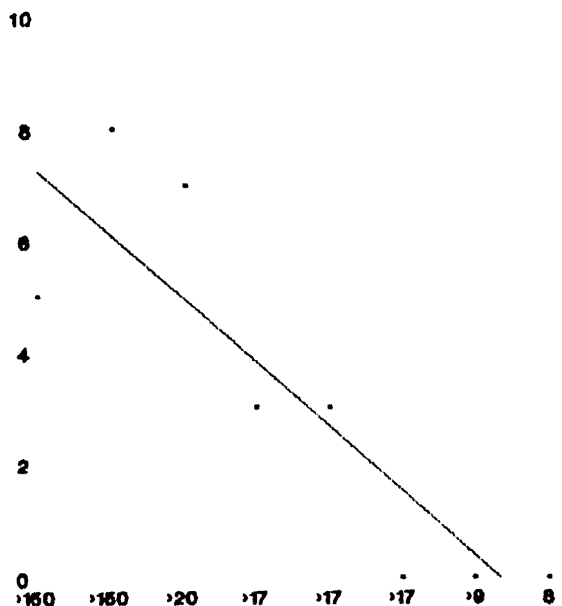
### ESOFAGITES CRONICAS



### ATROFIA EPITELIAL



### DISPLASIAS



### CELULAS CLARAS/ACANTOSE

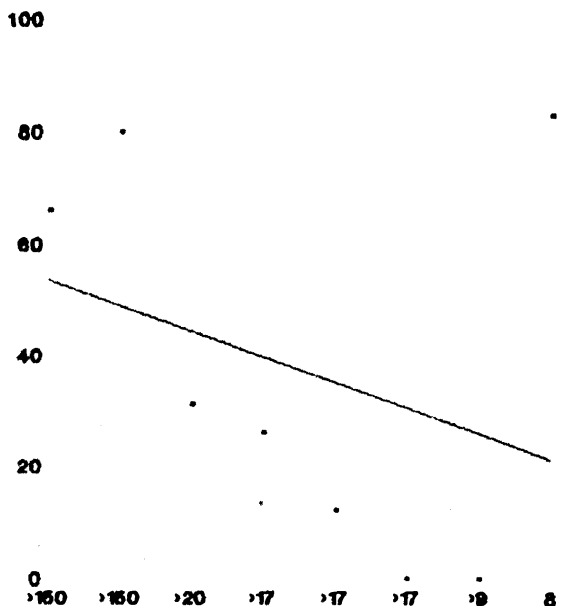


Figura 17. Coeficientes de Incidência Ajustados à Idade (CIAI) e Frequências Relativas (%) de Lesões Precursoras ao Exame Histopatológico em Regiões sob Risco ao Desenvolvimento do Câncer do Esôfago

Ao agregarmos os nossos dados histopatológicos com os disponíveis na literatura sobre a frequência de lesões precursoras e os coeficientes de mortalidade para o câncer do esôfago ajustados à idade em determinadas áreas geográficas, observamos ( Tabela 21 e Figura 17 ) uma tendência decrescente , principalmente das frequências relativas das "esofagites crônicas" em acompanhar uma diminuição nos coeficientes de incidência do câncer de esôfago, ajustados à idade. Essa tendência sugere uma associação entre frequência de lesões precursoras e incidência do câncer esofágico.

#### 6.2.4 " ESTUDO II - b "

##### Exame Citopatológico de Lesões Precursoras na Mucosa Esofágica através do Esfregaço obtido pelo Balão Citológico Chinês

Os achados citopatológicos foram consistentes e estáveis nos pacientes com "ESCORE 3", tanto no "ESTUDO I" quanto no "ESTUDO II - a" ( vide Figura 12 ), sugerindo não só uma uniformidade do grupo que procurou a internação na Unidade de Alcoolismo, mas também uma estabilidade dos critérios utilizados pelos citopatologistas para a análise do esfregaço esofágico.

Essa consistência é também demonstrada através da reproducibilidade diagnóstica em dois momentos distintos. Num primeiro momento, os dois citopatologistas do estudo determinaram um diagnóstico consensual em 20 lâminas ( "normal", "atipia de baixo grau", "atipia de alto grau" e "carcinoma" ). Após 6 meses, foi observada uma concordância com o diagnóstico inicial de 95 % e 90 % , respectivamente, para os citopatologistas "A" e "B". Nesse segundo momento, houve uma concordância de 94% entre "A" e "B" ( Tabela 11 ).

Tabela 22. Grau de Concordância entre os Citopatologistas

| Diagnóstico Inicial<br>por dois Citopatologistas<br>em conjunto ( A + B ) | n=15 | Citopatologista | Citopatologista |
|---|------|-----------------|-----------------|
|   |      | A               | B               |
|   |      | n=15            | n=15            |
| "Normal"<br>n=5   | 5    | 5               | 5               |
| "Atipia<br>de Baixo Grau"<br>n=5  | 5    | 5               | 4               |
| "Atipia<br>de Alto Grau"<br>n=5   | 5    | 4               | 4               |

\*\* = Diagnóstico individual por cada citopatologista seis ( 06 ) meses após o diagnóstico ( em conjunto) no início do trabalho.

Concordância A / A+B = 95 %

Concordância B / A+B = 90 %

Concordância A x B = 94 %

Adequação das amostras colhidas pelo  
Balão Citológico

A presença de "material adequado" foi elevada, alcançando a 98,3 % dos pacientes no "ESTUDO I" ( Tabela 9 ), e mostrou-se também, consistentemente elevada em outros estudos relatados na literatura. SHU ( comunicação pessoal 1987 ) relata material adequado em praticamente todos os exames realizados por "médicos de pés descalços" nas comunas chinesas. BERRY ( 1981 ) relata 98% de seus espécimens como "adequados" em 500 indivíduos na África do Sul. GREENEBAUM e colaboradores encontraram 95 % dos 61 pacientes com material adequado ( 1984 ), enquanto JACOB e colaboradores não descrevem a adequação do material celular obtido pelo balão citológico ao examinar 255 pacientes alcoolistas e tabagistas.

## " Atipias de Baixo Grau "

Surpreendeu-nos a alta porcentagem de alterações celulares encontradas preliminarmente no "ESTUDO I" ( Tabela 9 ). Essas alterações, predominantemente classificadas como "atipias de baixo grau" ( Tabela 10 ), mantiveram-se consistentemente com frequências elevadas ( 74,1 % e 71,7 % respectivamente ), para os indivíduos com "Maior Risco", tanto no "ESTUDO I" quanto no "ESTUDO II-b" ( vide Tabela 11 e Figura 11 ). Para o grupo "Menor Risco", observou-se uma frequência menor, embora ainda elevada ( 57,6 % ), ( Tabela 12 e Figura 12 ).

Não houve diferença estatística entre os pacientes do grupo "Maior Risco" e "Menor Risco" no estudo "II - b" ( Tabela 12 ) tanto para os achados "Normais" quanto "Atipia de Baixo Grau". Entretanto devido a características estáveis e uniformes dos pacientes com "Maior Risco" nos dois diferentes momentos estudados agregamos os resultados do ESTUDO I e ESTUDO II-b. Com o aumento do número da amostra observa-se nítida diferença estatística entre os grupos "Maior" e "Menor Risco" para as categorias "Normal" e "Atipia de Baixo Grau" ( Tabela 23 ).



Tabela 23. Achados Citopatológicos nos grupos "Maior Risco" em dois momentos distintos ( "ESTUDO I" + "ESTUDO II b" ) comparados com o grupo "Menor Risco" Frequências Relativas ( % ) e Intervalos de Confiança ( 95% )

|                      | "Maior Risco"<br>"ESTUDO I"+"ESTUDO II b"<br>( N = 289 + 60 ) | "Menor Risco"<br>"ESTUDO II b"<br>( n = 97 ) |
|----------------------|---|--|
| Normal               | 22,92<br>( 18,5-27,3 )  | 41,4<br>( 31,7-51,1 )                        |
| Atipia de Baixo Grau | 73,64<br>( 69,0-78,2 )  | 57,6<br>( 47,9-67,3 )                        |
| Atipia de Alto Grau  | 1,15<br>( 0 -2,4 )  | 1,0<br>( 0 - 2,9 )                           |
| Carcinoma            | 0   | 0  |
| Material Inadequado  | 2,29  | 0  |

\* = Resultados com diferenças estatisticamente diferentes.

As "atipias de baixo grau" englobam uma série de alterações celulares leves ou inespecíficas e, provavelmente, refletem a elevada frequência das alterações inflamatórias ( "esofagites crônicas" ) encontradas ao exame histopatológico ( Figura 14 e 15 ). Os achados mais frequentes nessa categoria diagnóstica foram binucleação, halo perinuclear, macronucleose ( leve a moderada ) e a freqüente associação com neutrófilos em modo

abundante.

Em Nova Iorque encontrou-se até 68 % de 99 alcoolistas / tabagistas com células atípicas "queratinizadas" ( KORSTEN 1985 ), mas, em outros grupos de risco para o câncer do esôfago, diferentes autores relatam "atipias" em menor freqüência. BERRY, em 1981, relata 14,6 % em 500 indivíduos na Africa do Sul e GREENEBAUM ( 1984 ) descreve 25 % em 61 pacientes com história progressa de câncer da cabeça e do pescoço em Nova Iorque.

JACOB ( 1990 ) e SHU (1985 ) não descrevem as freqüências encontradas para essa categoria diagnóstica.

#### Atipias de Alto Grau

As " atipias de alto grau ", correspondendo a alterações celulares mais acentuadas, como macronucleose proeminente e cromatina grosseiramente granular, apresentaram-se com baixa freqüência em todos os grupos estudados. Essa categoria, provavelmente, corresponde ao que se denomina, na literatura citopatológica, de " displasias " ou lesões "suspeitas" e tem grande interesse pelo seu provável alto risco evolutivo para o câncer ( BERRY 1981, GREENEBAUM 1984, SHU 1985, JACOB 1990 ).

As freqüências encontradas em nosso estudo são semelhantes a descrita em Chicago com alcoolistas-tabagistas ( 2 casos confirmados em 255 indivíduos ) ( JACOB 1990 ), mas inferior a encontrada na Africa do Sul ou em pacientes com história pregressa de tumores de cabeça e pescoço e, principalmente, aos encontrados na China.

Entre os pacientes com "SCORE 3" ou de "Maior Risco", identificamos no "ESTUDO I", 3 indivíduos ( 1,7 % ) e no "ESTUDO II b" 1 indivíduo ( 1,7 % ) com essa alteração. No grupo de "Menor Risco" somente 1 indivíduo apresentou-se com "atipia de alto grau".

A freqüência de "displasias" ou lesões "suspeitas" em esfregaços pelo balão citológico em indivíduos sob risco para câncer esofágico é variável, sendo descrita em 5,2 % de 500 pacientes na Africa do Sul, em 5 % de 61 pacientes em Nova Iorque ( BERRY 1981, GREENEBAUM 1984 ) .

KORSTEN, no seu estudo com 99 alcoolistas, não relata casos de "atipias acentuadas" ou lesões "suspeitas".

YANG ( 1980 ), em revisão sobre as descrições em periódicos chineses, encontrou relatos de "displasias" variando entre 13 e 20 % em diferentes séries englobando 28000 indivíduos assintomáticos nas regiões do nordeste da República Popular da China.

JACOB e colaboradores, no seu estudo publicado em 1990 com

255 alcoolistas-tabagistas atendidos num hospital de veteranos de guerra em Chicago, demonstraram, inicialmente, uma alta frequência ( 15% ) de lesões " displásicas " no esfregaço esofágico colhido por um balonete recoberto com uma malha de seda. Entretanto em reexames citopatológicos periódicos ( pelo balão ) e histopatológicos ( biópsias endoscópicas ) seqüenciais, demonstraram que, em 24 desses 28 individuos com " displasias ", o diagnóstico final dessas lesões foi " esofagite crônica" ( 7 individuos ) ou " normal " ( 17 individuos ). Nos 4 individuos restantes, dois permaneceram como portadores de "displasias " e em dois diagnosticou-se câncer ( um na orofaringe e outro na traquéia ). Nesse trabalho os autores concluem que as "displasias" identificadas pelo esfregaço com o balão citológico, na população sob alto risco para o câncer do esôfago nos Estados Unidos da América do Norte ,provavelmente representem, na maioria dos casos, somente a expressão citológica de "esofagites".

### 6.2.5 " ESTUDO III "

#### Determinação da Sensibilidade e Especificidade do Exame Citopatológico em Comparação com o Exame Histopatológico

A impressão de uma correlação estreita dos achados " Normais " entre o exame citopatológico e o histopatológico, tanto para o grupo "Maior Risco" quanto para o de "Menor Risco" ( Figuras 16 e 17 ), não se confirmou à análise para a sensibilidade e especificidade ( Tabelas 15,16 e 17 ).

Não se observou uma correlação significativa entre a citopatologia e a histopatologia, mesmo quando foram utilizados dois " pontos de corte " diferentes para caracterizar a positividade ou a presença de " doença " ao exame citopatológico.

No primeiro " ponto de corte ", considerou-se a categoria " esofagite crônica leve " como teste "positivo" para a presença de doença e, no segundo, considerou-se a categoria " esofagite crônica moderada ".

Observaram-se muitos falsos positivos e falsos negativos, tanto no grupo de " Maior Risco " e no de " Menor Risco ", quanto na combinação dos achados desses dois grupos (Tabelas 15, 16 e 17 ).

A sensibilidade e a especificidade do exame citopatológico, colhido por escovamento orientado pela endoscopia, de uma área suspeita para neoplasia da mucosa, é muito elevada ( vide Tabela 3 ). O mesmo é relatado por Kruehl ( 1992 ) para lesões neoplásicas ou displásicas da mucosa em modelo experimental. Esse autor , entretanto não conseguiu estabelecer uma correlação significativa entre a citopatologia e a histopatologia para as chamadas lesões precursoras ( atipias inflamatórias e esofagites crônicas ). As lesões precursoras encontradas nesse trabalho - esofagites crônicas e/ou displasias - provavelmente se distribuem em "ilhas" multifocais na mucosa esofágica como demonstrado em outros trabalhos ( USHIGOME 1967, REID 1988, REID 1991 ). Pode-se especular que, durante o trajeto do balão na extensa superfície mucosa do esôfago, a colheita tenha sido incompleta ou, se completa, possa ter havido despreendimento de células da superfície do balão. Isso poderia, teoricamente, explicar os achados " falsos negativos" do estudo. Por outro lado, na colheita das biópsias endoscópicas que foram obtidas ao acaso no terço médio, sem orientação para áreas suspeitas, se não coincidentes com " ilhotas " de áreas com lesões precursoras, poderiam estar minimizando a presença de lesões ao exame histopatológico. Nessa hipótese de um possível subdiagnóstico histopatológico, os chamados casos " falsos positivos " ao exame citopatológico seriam menos frequentes ou ausentes.

A exatidão diagnóstica ( " accuracy " ) pelo exame citopatológico, utilizada para o diagnóstico do câncer esofágico ASSINTOMÁTICO na China é relatada como alta atingindo a mais do que 90 % ( SHU 1983, QIONG SHEN 1984 ) Entretanto, nos trabalhos de rastreamento descritos, não encontramos uma comparação com um " padrão-ouro " histopatológico" ( COORDINATING GROUP 1973, COORDINATING GROUP 1975, SHU 1983, QIONG SHEN 1984 ). Na verdade, naqueles trabalhos, não sabemos os reais valores dos " falsos positivos " ou dos " falsos negativos " encontrados aos exames citopatológicos. Por exemplo, QIONG SHEN ( 1984 ), na sua " taxa de diagnósticos corretos " utiliza para o seu cálculo ( vide página 115 deste trabalho ) o reexame anual pelo balão citológico durante um período de acompanhamento de dois ( 02 ) anos. Sabemos, pelos estudos também na China, mas mais detalhados ( GUANREI 1988 ) em que houve um prolongado período de acompanhamento de até 78 meses em noventa ( 90 ) pacientes diagnosticados pela citopatologia e confirmados pela histopatologia obtida por biópsias endoscópicas, que as lesões carcinomatosas " precoces " do esôfago podem ter longos períodos - de até quatro ( 04 ) a cinco ( 05 ) anos de evolução sem manifestações sintomáticas. É possível, então, imaginarmos que, no rastreamento populacional com o balão citológico na cidade de Hebi, província de Henan ( QIONG SHEN 1984 ), um número ignorado de casos assintomáticos possa não ter sido diagnosticado pelo

balão e passado despercebido durante o período de dois ( 2 ) anos observado pelos autores, manifestando-se somente após três ( 03 ), quatro ( 04 ) ou mais anos.

Como ponderamos, anteriormente, na introdução desse trabalho, as dificuldades com as correlações do exame citopatológico com o exame histopatológico coexistem em outras áreas e, são documentadas principalmente, no estudo de lesões do colo uterino ( KOSS 1963, KOSS 1990 ). Em estudo clássico sobre o controle de qualidade da citologia cervical em vários centros diagnósticos na Inglaterra, HUSAIN e colaboradores ( 1974 ) descreveram casos "falsos positivos" e "falsos negativos" ao exame citopatológico em níveis elevados - 16,5 % e 8,2 % respectivamente - quando comparados com a histopatologia. Aqueles autores estimam que 1/3 dos erros diagnósticos observados foram consequência de erros humanos na interpretação dos esfregaços citopatológicos mas que 2/3 dos erros observados decorreram de uma colheita insuficiente de material . Tais dificuldades, amplamente reconhecidas na área da citopatologia diagnóstica do esfregaço cervical, provavelmente, também estiveram presentes nesse trabalho.



## LIMITAÇÕES DO PRESENTE TRABALHO

## 7.LIMITAÇÕES DO PRESENTE TRABALHO

1. Houve "perdas" significativas de indivíduos com "Maior Risco" tanto no "ESTUDO I" quanto no "ESTUDO II". Entre as "perdas" encontramos muitos indivíduos com complicações biológicas "graves" como descritas anteriormente, em especial associadas ao consumo do álcool e do fumo. Possivelmente, esses indivíduos sejam portadores de lesões esofágicas precursoras ao câncer de maneira ainda mais acentuada e, talvez com frequências mais elevadas principalmente das lesões do tipo displásicas também chamadas de "lesões precursoras mais avançadas";

2. Fatores de risco como carências vitamínicas não foram controlados quantitativamente e poderiam estar presentes nos grupos estudados. O consumo frequente de churrasco, não mensurado nesse trabalho, foi recentemente descrito como fator de risco para o câncer do esôfago e poderia estar presente nos grupos estudados ;

3. A presença de refluxo gastresofágico não foi determinada com precisão e poderia estar contribuindo ( fator de confusão ) a alta frequência de lesões precursoras, especialmente as denominadas "esofagites crônicas";

4. A colheita das biópsias endoscópicas realizou-se ao acaso no terço médio do esôfago, podendo ter originado significativo erro de amostragem, com significativo subdiagnóstico de lesões ao exame histopatológico.

## CONCLUSOES

## 8. CONCLUSOES

Conclui-se :

1. Lesões Precursoras para o Carcinoma Epidermóide do Esôfago foram encontradas com frequência ao estudo histopatológico da mucosa esofágica nos grupos estudados especialmente as "esofagites crônicas". As lesões "displásicas" foram encontradas em menor frequência nos grupos estudados;

2. As lesões precursoras ao exame histopatológico "esofagites crônicas" quando combinadas em todos os seus graus foram estatisticamente mais frequentes no grupo de "Maior Risco" quando comparadas com o encontrado no grupo de "Menor Risco";

3. As "atípias de baixo grau" ao exame citopatológico foram muito frequentes em todos os grupos estudados e, significativamente, mais frequentes no grupo "Maior Risco" quando comparadas com o grupo "Menor Risco";

4. O balão chinês exigiu uma técnica simples, foi bem tolerado pelos pacientes e colheu material celular abundante. Entretanto, o exame citopatológico do material colhido apresentou um grande número de "falsos positivos" e "falsos negativos"

quando comparados com os resultados do exame histopatológico, com baixa sensibilidade e especificidade nos grupos estudados.

SUGESTOES PARA OUTROS TRABALHOS

## 9. SUGESTOES PARA OUTROS TRABALHOS

Parece-nos que os seguintes pontos seriam importantes a observar em estudos futuros;

1. aumentar a colheita celular pelo balão citológico chinês através da lavagem da sua superfície com solução fisiológica, centrifugação dessa solução e análise das células no sedimento;

2. melhorar a colheita de amostras pela biópsia endoscópica na detecção de lesões, principalmente, displásicas, através de um método auxiliar como a cromatoscopia com solução de Lugol ou Azul de Toluidina;

3. testar a correlação entre o exame citopatológico ( pela técnica de "inprint", por exemplo ) e o histopatológico colhidos na mesma área da mucosa;

4. testar o valor de outras técnicas tais como a citometria de fluxo, na detecção de alterações cromossômicas em amostras de tecido esofágico colhido para exame citopatológico e histopatológico;



5. determinar e quantificar a presença de refluxo gastroesofágico no desenvolvimento de lesões precursoras ( esofagites crônicas e displasias ) ao carcinoma epidermóide do esôfago, especialmente no denominado grupo de "Maior Risco".

## RESUMO

## 10. RESUMO

Foram estudados, prospectivamente, 446 indivíduos sob risco para o carcinoma epidermóide do esôfago. O estudo foi realizado entre março de 1986 e março de 1991 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no Hospital Psiquiátrico São Pedro da Secretaria da Saúde e Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul e na Fundação Universitária de Gastroenterologia.

Os indivíduos foram selecionados através de um escore obtido por um questionário para graduação dos fatores de risco ( consumo de bebidas alcóolicas, consumo de fumo e consumo de chimarrão ) para o carcinoma epidermóide do esôfago. Os indivíduos foram classificados em dois grupos: grupo "Maior Risco" ( ESCORE 3 ) e grupo "Menor Risco" ( ESCORE 1 ).

Foram estudados, inicialmente, no "ESTUDO I", 289 indivíduos do grupo "Maior Risco" pelo Balão Citológico Chinês para medir a "tolerabilidade" ao exame com o balão e o "sucesso" na recuperação de material celular. A tolerabilidade ao balão citológico foi elevada, permitindo o exame em 99,0 % dos indivíduos. O grau de sucesso na colheita foi também elevado, identificando-se material celular esofágico em 100 % dos

examinados. As alterações citopatológicas foram classificadas em: "Normal", "Atipia de Baixo Grau", "Atipia de Alto Grau" e "Carcinoma" e as suas freqüências relativas encontradas foram 23,2 % ; 74,4 % ; 1,0 % e "zero" por cento, respectivamente.

No "ESTUDO II", foram avaliados 157 indivíduos - 60 no grupo "Maior Risco" e 97 no grupo "Menor Risco", através da colheita de material citológico pelo balão chinês e de material histológico pela esofagoscopia com biópsias por pinças no terço médio do esôfago e as suas freqüências relativas comparadas entre os dois grupos. As alterações histopatológicas encontradas e suas freqüências relativas foram para os grupos "Maior" e "Menor Risco", respectivamente : "Normal" 18,3 % e 39,4%, "Esofagite Crônica leve" 31,7 % e 18,2 %, "Esofagite Crônica Moderada" 26,7 % e 21,2 % , "Esofagite Crônica Acentuada" 11,7 % e 8,1 % , "Esofagites - todos os graus" 70,1 % e 47,5 % , "Atrofia Epitelial" "Zero" e "Zero" , "Displasias" 3,4 % e 3,0 % , "Carcinoma" "Zero" e "Zero". As "Esofagites Crônicas - todos os graus" foram significativamente mais freqüentes e os "Normais" significativamente menos freqüentes no grupo de "Maior Risco" quando comparados com os de "Menor Risco". As freqüências relativas das alterações citopatológicas encontradas foram as seguintes para os grupos "Maior" e "Menor Risco", respectivamente : "Normal" 21,6 % e 41,4 % , "Atipias de Baixo

Grau" 71,7% e 57,6 %, "Atipias de Alto Grau" 1,7 % e 1,0 % ,  
"Carcinoma" "Zero" e "Zero". Não houve diferença estatística para  
os achados citopatológicos entre esses dois grupos no "ESTUDO II  
". Entretanto, o aumento da amostra dos pacientes com "Maior  
Risco" ( "ESTUDO I" + "ESTUDO II - a" ) mostrou uma freqüência  
significativamente mais elevada das "Atipias de Baixo Grau" do  
grupo "Maior Risco" quando comparadas com o grupo "Menor Risco" ( "  
ESTUDO II b " . O inverso se observou para os achados "Normais"  
entre esses dois grupos.

No "ESTUDO III", os resultados do exame citopatológico pelo  
balão chinês não mostraram uma correlação significativa com os  
achados histopatológicos nos grupos "Maior Risco", "Menor Risco"  
ou nos seus resultados combinados e a Sensibilidade e a  
Especificidade encontradas não apresentaram significância  
estatística.

## SUMMARY

## 11. SUMMARY

We studied, prospectively, 446 subjects at risk for developing squamous cell carcinoma of the esophagus. The study was performed between march 1986 and march 1991, at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Federal University of Rio Grande do Sul, Alcoholism Unity of the Hospital Psiquiátrico São Pedro da Secretaria da Saúde e Meio Ambiente of Rio Grande do Sul State and Fundação Universitária de Gastroenterologia in Porto Alegre, Brazil.

The subjects were selected by a score system obtained through a questionnaire measuring their exposition to known risk factors for the development of squamous cell carcinoma of the esophagus ( alcohol drinking, tobacco smoking & "chimarrão" drinking ). They were classified in two groups: "Higher Risk " ( SCORE 3 ) & " Lower Risk " ( SCORE 1 ).

In " STUDY I ", 289 subjects with " Higher Risk " were examined by the chinese cytological balloon and "Tolerance" to the examination and "Success" in recovering cells were measured. "Tolerance" to the examination was observed in 99.0 % of the subjects and "Success" at the recovery of cells was also high, showing esophageal cells in 100 % of the examinations. Cytological

findings were classified in : "Normal", "Low Grade Atypia", "High Grade Atypia" and "Carcinoma" & the relative frequencies found were 23.2 % ; 74.4 % ; 1.0 % and "zero" percent, respectively.

In " STUDY II ", 157 subjects were examined - 60 at the " Higher Risk " and 97 at the " Lower Risk " groups. The study included cytological examinations obtained by the chinese balloon & histological examinations by endoscopic "pinch-biopsies" from the middle third of the esophagus comparing the results obtained in the "Higher" and "Lower" groups. Histopathological findings & their relative frequencies for the " Higher Risk " and " Lower Risk " groups were respectively: "Normal" 18.3 % and 39.4 %, "Mild Chronic Esophagitis" 31.7 % and 18.2 %, "Moderate Chronic Esophagitis" 26,7 % and 21,2 %, "Severe Chronic Esophagitis" 11.7 % and 8.1 %, "Chronic Esophagitis - all grades" 70.1 % and 47.5 %, "Epitelial Atrophy" "zero" and "zero", "Dysplasias" 3.4 % and 3.0 %, "Carcinoma" "zero" and "zero" percent. The "Chronic Esophagitis - all grades" were significantly more frequent and the "Normals" significantly less frequent at the "Higher Risk" when compared to the "Lower Risk" group. The relative frequencies of the cytopathological findings for the "Higher Risk" and "Lower Risk" groups were the following : "Normal" 21.6 % and 41.4 %, "Low Grade Atypia" 71.7 % and 57.6 %, "High Grade Atypia" 1.7 % and 1.0 %, "Carcinoma" "zero" and "zero" percent. There was no statistical difference for the cytopathological findings between



these two groups at the "STUDY II". However, when we added all the subjects with "Higher Risk" ( "STUDY I" + "STUDY II b" ) and compared the combined results to the "Lower Risk" group we found a statistically significant difference for the "Low grade Atypia" and "Normal" categories between "Higher Risk" and "Lower Risk".

In "STUDY III", we did not find a significant correlation between the cytopathological findings obtained by the chinese balloon and the histopathological findings in the "Higher Risk", the "Lower Risk" or in the combination of results of those two groups. Sensibility & Specificity were both low when cytopathology was compared to histopathology.

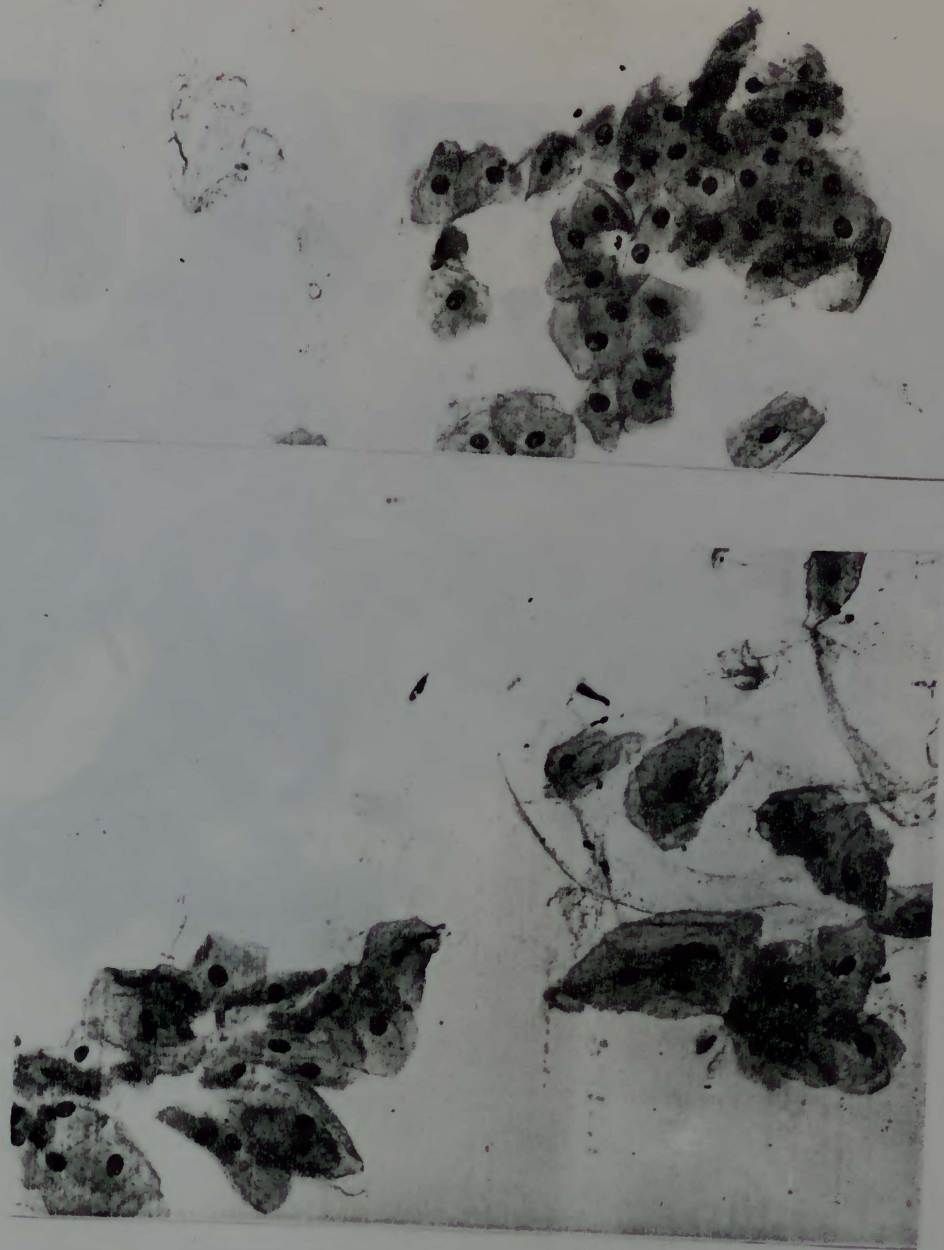


Figura 18. "A" e "B". Achados "Normais" ao exame citopatológico do esfregaço colhido pelo Balão Citológico Chinês. Coloração de Papanicolau. Aumento de 100 x.

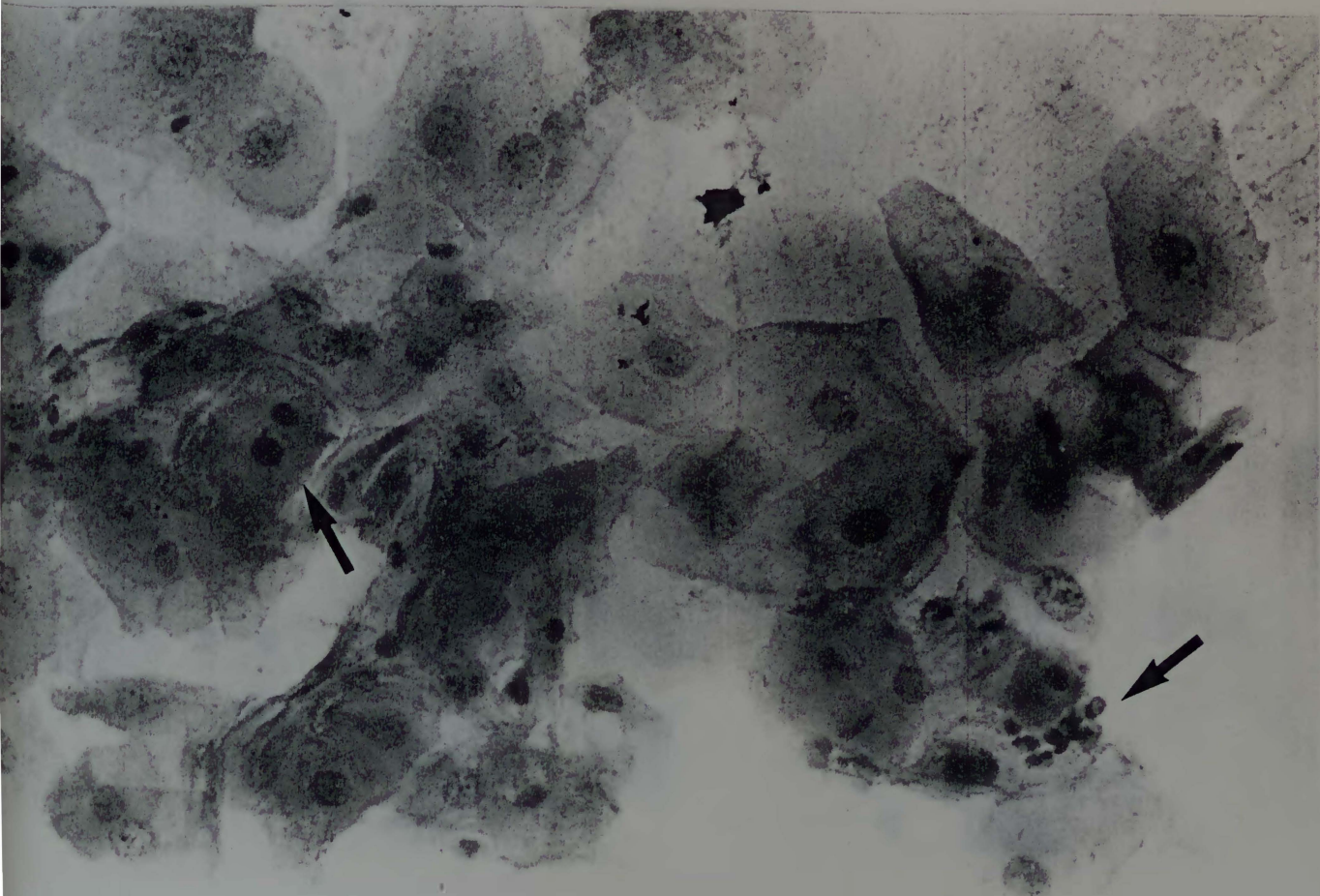


Figura 19. "Atipia de Baixo Grau" ao exame citopatológico do esfregaço colhido pelo Balão Citológico Chinês. Observa-se a presença de neutrófilos e binucleação. Coloração de Papanicolau. Aumento de 400 x.



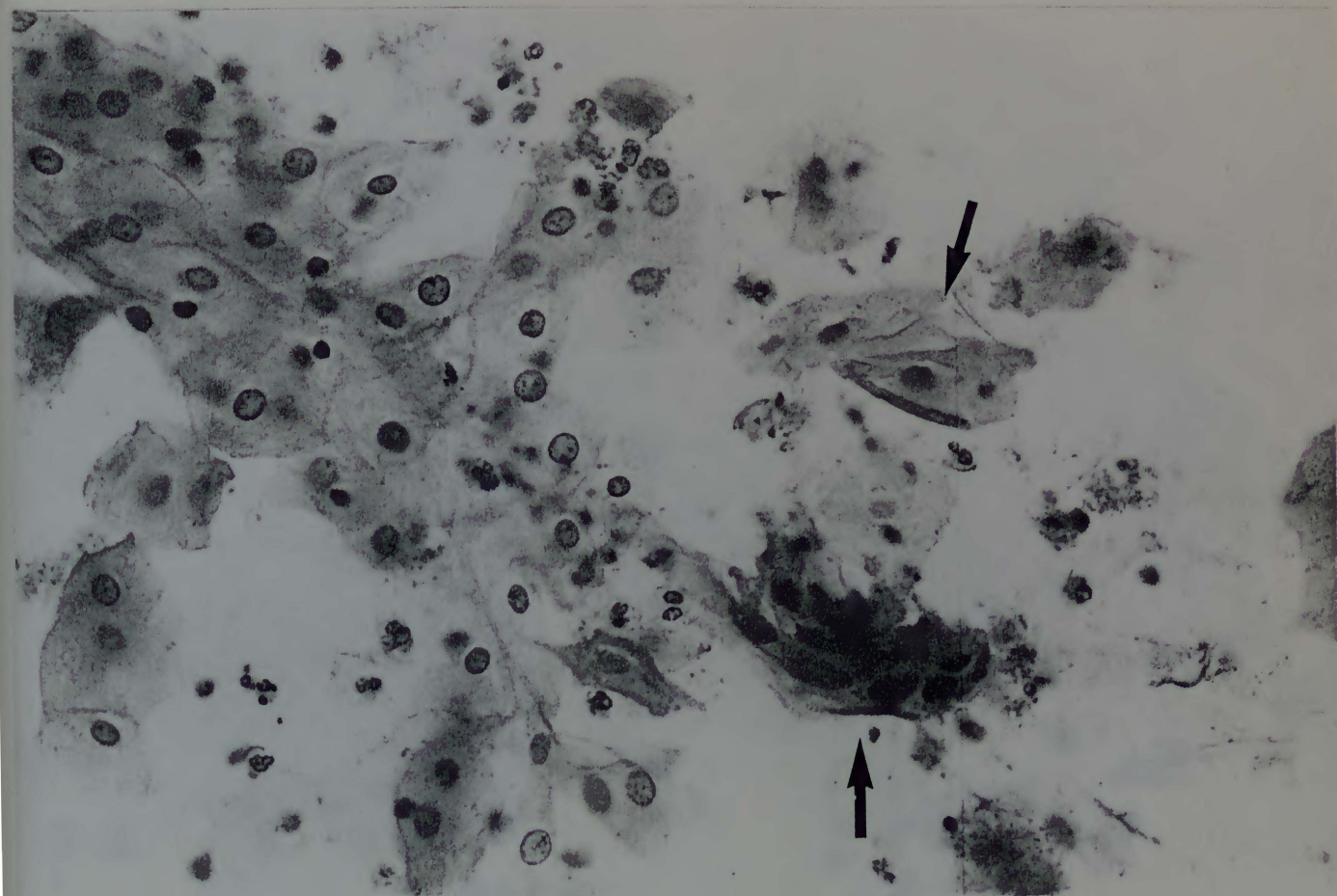


Figura 20. " Atipia de Baixo Grau" ao exame citopatológico do esfregaço colhido plo Balão Citológico Chinês. Observa-se agrupamento de células com macronucleose e hiperchromasia em grau leve a moderado no campo inferior e a presença de halo perinuclear no campo superior. Coloração de Papanicolau. Aumento de 200 x.

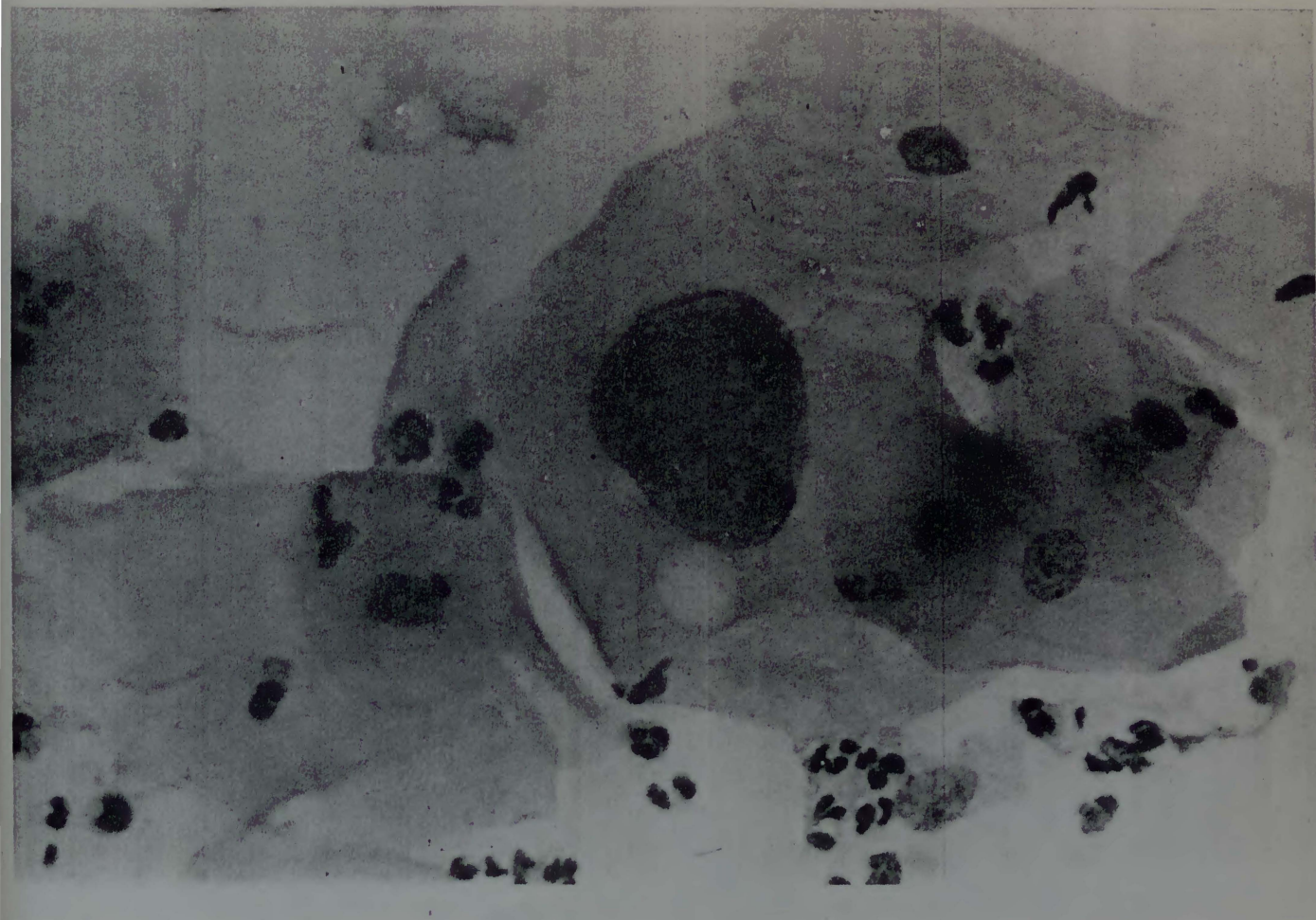


Figura 21." Atipia de Alto Grau" ao exame citopatológico do esfregaço colhido pelo Balão Citológico Chinês. Observa-se a macronucleose, a hipercromasia nuclear e a presença de nucléolo proeminente em relação às células vizinhas. Muitos neutrófilos também estão presentes. Coloração de Papanicolau. Aumento de 650 x.





Figura 22. "Atipia de Alto Grau" ao exame citopatológico do esfregaço colhido pelo Balão Citológico Chinês. Observa-se a presença de núcleo volumoso e hiper Cromático em relação ao citoplasma. Presença de neutrófilos. Coloração de Papanicolau. Aumento de 400 x .



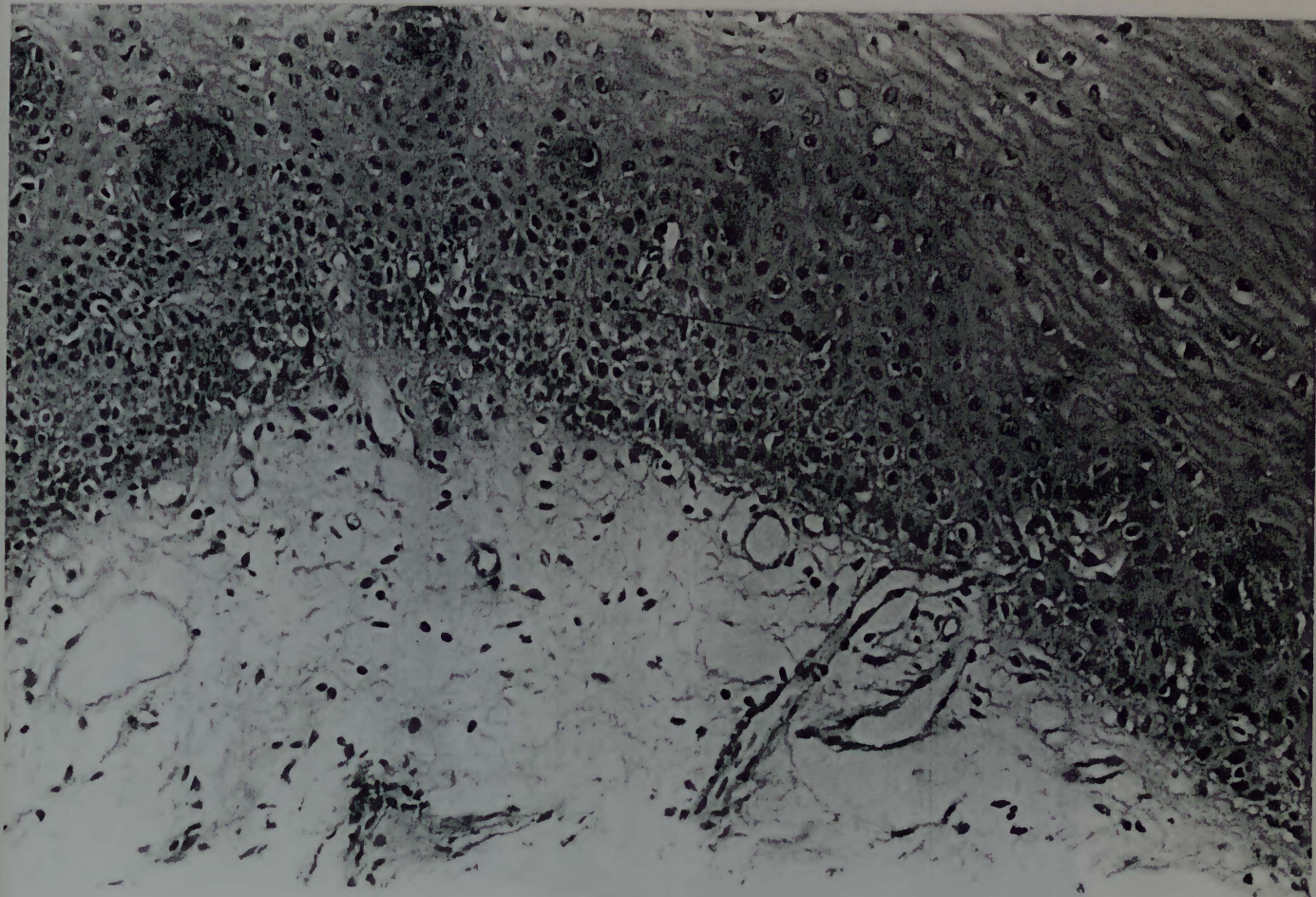


Figura 23. Esofagite Crônica "Leve" ao exame histopatológico colhido por pinça endoscópica. Observa-se infiltrado linfoplasmocitário e neutrófilos no epitélio e na lâmina própria. A lâmina própria apresenta-se também edemaciada. Coloração com hematoxilina-eosina. Aumento de 200 x .





Figura 24. Esofagite Crônica " Moderada" ao exame histopatológico colhido por biópsia endoscópica. Observa-se infiltrado de linfócitos e plasmócitos justapapilares e na camada basal do epitélio. Há agrupamento de "células claras" próximas à superfície. Hematoxilina-eosina. Aumento de 200 x .



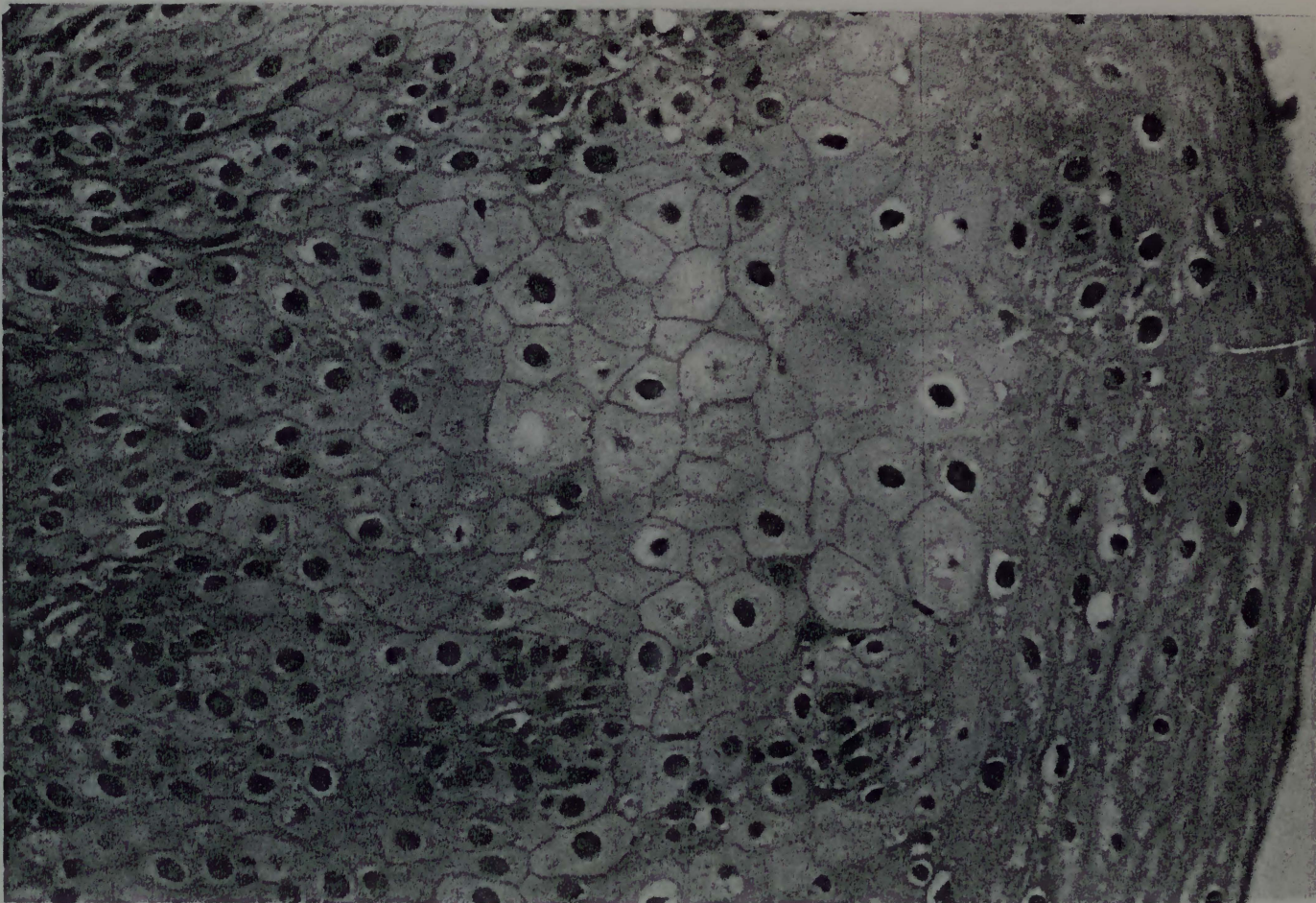


Figura 25. Detalhe da figura anterior ( Esofagite Crônica Moderada ) destacando-se a presença de "células claras" próximas à superfície epitelial. Essas células são maiores que as circunjacentes com abundante citoplasma e núcleos picnóticos ou ausentes. Hematoxilina-eosina. Aumento de 400 x .





Figura 26. Esofagite Crônica "Acentuada" ao exame histopatológico colhido por pinça endoscópica. Observa-se infiltrado linfoplasmocitário no epitélio e na lâmina própria, hiperplasia papilar e congestão vascular. Hematoxilina-eosina. Aumento de 200 x .

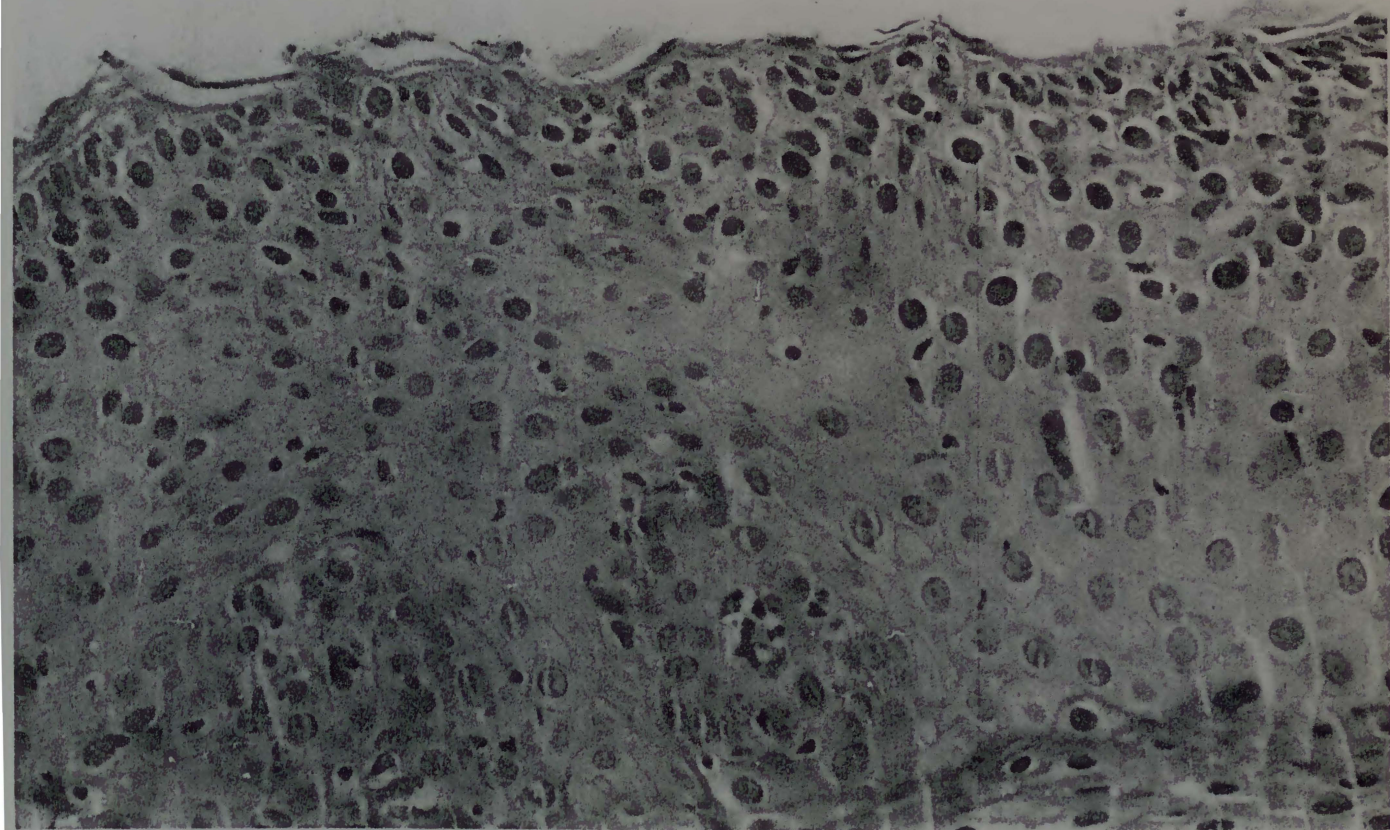


Figura 27. Displasia em grau "leve a moderado" ao exame histopatológico colhido por pinça endoscópica. Observa-se macronucleose e hiper cromasia nuclear com nucléolos proeminentes . Há aumento na relação núcleo-citoplasma quando comparada com o normal. Hematoxilina-eosina. Aumento de 400 x .



1900-1901

1900-1901

1900-1901

1900-1901

1900-1901

1900-1901

1900-1901

1900-1901

1900-1901

1900-1901

1900-1901

## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ADAMSON R, KROLLOKOWSKI F, CORREA P, SIEBER S, DALGARD D. Carcinogenicity of 1-methyl-1-nitrosourea in non human primates. J Nat Cancer Inst 1977; 59 (2):415-9.
- AKASAKA Y, KIMOTO K, KAWAI K, TORIIE S, OKUDA J, KUBATO Y, IDA K. The application of endoscopic Lugol's Solution spraying method for the diagnosis of the esophagitis. Endoscopy 1976; 8:142-6.
- ASHWORT MT, NASH JR, ELLIS A, DAY DW. Abnormalities of differentiation and maturation in the oesophageal squamous epithelium of patients with tylosis: morphological features. Histopathology 1991; 19(4):303-10.
- AUDIGER JC, TUYNS AJ, LAMBERT R. Epidemiology of esophageal cancer in France - Increasing mortality and persistent correlation with alcoholism. Digestion 1975; 13:209-19.
- AUERBACH O, HAMMOND EC, GARFINKEL L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking 1955-1960 versus 1970-1977. N Engl J Med 1979; 300:381-8.
- AUERBACH O, STOUT AP, HAMMOND EC, GARFINKEL L, ORANGE E. Histologic Changes in Esophagus in reaction to Smoking Habits. Archives of Enviromental Health 1965; 11:4-15.
- BARROS SGS, GALPERIN B. Problemas clinicos comuns no paciente alcoolista. In: Alcoolismo Hoje. Ed. SERGIO de PAULA RAMOS. Editora Artes Médicas. 1987. Páginas 60-83.
- BARROS SGS, GRUBER AC, PUTTEN ACK, KLIEMANN L. Lesões precursoras em mucosa com aspecto endoscópico " normal " adjacente à carcinoma epidermóide do esôfago. Enviada à Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul. 1992.
- BERRY AV, BASKIND AF, HAMILTON DG. Cytologic screening for esophageal cancer. Acta-Cytologica 1981; 25(2):135-41.
- BOGOMOLETZ WV, MOLAS G, GAYET B, POTET F. Superficial squamous cell carcinoma of the esophagus. A report of 76 cases and review of the literature. 1989; Vol. 13. No 7, Page 535-46.
- BRAWN PN. The origin of invasive cancer of the bladder. Cancer 1982; 50:515-22.

- BRENTANO L, SCHIRMER CC, GURSKI R. Curability of epidermoid carcinoma of the esophagus: Experience of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre. 1990; (Abst) XXVII WORLD CONGRESS OF THE INTERNATIONAL COLLEGE OF SURGEONS.
- BROWN LF, GOLDMAN H, ANTONIOLI DA. Intraepithelial eosinophils in endoscopic biopsies of adults with reflux esophagitis. Am J Surg Pathol 1984; 8:899.
- BUSNELLO E et alii. Psychiatric disorders in primary health care settings: incidence or prevalence? In: WHO International Conference on Classification on Diagnosis of Mental Disorders and Alcohol and Drug-Related Problems. Denmark 1982; 13-7.
- CHANG-CLAUDE JC, WAHRENDORF J, LIANG QS, REI YG, MUNOZ N, CRESPI M, RAEDSCH R, THURNHAM DI, CORREA P. An epidemiological study of precursor lesions of esophageal cancer among young persons in a high-risk population in Huixian, China. Cancer-Res Apr 15, 1990; 50(8): 2268-74.
- CHILVERS C, FRASER P, BERAL V. From the epidemiological monitoring unit. London school of hygiene and tropical medicine. Journal of Epidemiology Community Health 1979; 33:127-33.
- COLINA F, SOLIS JA, MUNOZ MT. Squamous papilloma of the esophagus. A report of three cases and review of the literature. Am-J-Gastroenterol 1980; 74(5): 410-4.
- COOK P. Cancer of the oesophagus in Africa. Br. J. Cancer 1971; 25:853-80.
- COOK-MOZAFFARI PJ, AZORDEGAN F, DAY NE, RESSICAUD A, SABAI C, ARAMESH B. Oesophageal cancer studies in the caspian litoral of Iran: Results of a case-control study. Br. J. Cancer 1978; 39:293.
- COORDINATING GROUP FOR THE RESEARCH OF ESOPHAGEAL CARCINOMA. The early detection of carcinoma of the esophagus. Scientia Sinica 1973; 16 (3):457-63.
- COORDINATING GROUP FOR THE RESEARCH OF ESOPHAGEAL CARCINOMA. Chinese Academy of Medical Sciences and Henan Province. Studies on the relationship between epithelial dysplasia and carcinoma of the esophagus. Chinese Medical Journal, Beijing 1975; 1:110-6.

- COURAUD L, HAFEZ A, VELLY JF, LEVY F, PIERCHON MS. Study of multifocal esophageal cancers by toluidine blue staining. Therapeutic implications. A propos of 50 cases. Ann-Chir 1985; 39(3):211-3.
- COZZI G, BELLOMI M, GARIBOLDI M, OSTINELLI C, LO-GULLO C, RAVASI G, SEVERINI A. Esophageal carcinoma. Radiologic appearance of minimal lesions. Acta-Radiol Mar-Apr, 1987; 28(2):177-80.
- CRADDOCK VM, HENDERSON AR. Effect of the esophageal carcinogen methy-benzylamine and of a putative potentiating factor, a trichothecene mycotoxin, on O6-methylguanine-dna methyl transferase in rat esophagus and liver. Cancer Lett 1987; 1:81-6.
- CRADDOCK VM, HILL RJ, HENDERSON AR. Stimulation of DNA replication in rat esophagus and stomach by the trichothecene mycotoxin diacetoxyscir phenol. Cancer Letters 1987; 38:199-208.
- CRESPI M, GRASSI A, MUNOZ N, GUO-QUING W, GUANREI Y. Endoscopic features of suspected precancerous lesions in high-risk areas for esophageal cancer. Endoscopy May, 1984; 16(3):85-91.
- CRESPI M, MUNOZ N, GRASSI A, ARAMESH B, AMIRI G, MOTJABAI A, CASALE V. Oesophageal lesions in northern Iran: a premalignant condition? Lancet 1979; 4:217-20.
- CRESPI M, MUNOZ N, GRASSI A, QIONG S, JING WK, JIEN LJ. Precursor lesions of oesophageal cancer in a low-risk population in China: comparison with high-risk populations. Int. J. Cancer 1984; 34, 599-602.
- DAY NE, MUNOZ N, GHADIRIAN P, CORREA P, HAFNSZEK M. Epidemiology of Esophageal Cancer: a review. In: Epidemiology of Cancer of the Digestive Tract. Ed PELAYO CORREA and WILLIAM HAENSZEL. The Haghe, Martinus Nijhoff Publishers. 1982. Páginas 21-57.
- DOLL R, PETO R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular and lifelong non-smokers. J Epidemiol Community Health 1978; 32:303-13.
- DOLL R, PETO R. Mortality in relation to smoking. 20 years observation on male British doctors. Brit Med J 1976; 2:1525-36.

- DOLL R, PETO R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 1981; 66:1192-1308.
- DOWLATSHAHI K, FRCS, SKINNER DB, FACS, DEMEESTER TR, ZACHARY L, BIBBO M, FICS, WIED GL. Evaluation of brush cytology as an independent technique for detection of esophageal carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 1985; 89:848-51.
- DOWLATSHAHI K, LESTER E, JOHNSON C, BIBBO M. Brush cytology for the early detection of esophageal carcinoma among patients with upper aerodigestive malignancies. Abstract Laryngoscope. August 1985; 95.
- DUNCAN BB. As Desigualdades Sociais na Distribuição de Fatores de Risco para as Doenças Não Transmissíveis. Tese de Doutorado. Curso de Pós - Graduação em Medicina: Clínica Médica. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 1991; 216 páginas.
- EARLAM R & CUNHA-MELO JR. Oesophagus squamous cell carcinoma, a critical review of surgery. Br. Surg. 1980; 64:457-61.
- ENDO M, TAKEMOTO T, SHIRAKABE H. Minute lesions of esophageal cancer. Semin-Surg-Oncol 1986; 2(3):177-86.
- ENDO M, TAKESHITA K, YOSHIDA M. How can we diagnose the early stage of esophageal cancer? Endoscopic diagnosis. Endoscopy Sep 1986; 18 Suppl 3:11-8.
- ENDO M, TAKESHITA K, YOSHINO K. Desophagoscopy for the diagnosis of superficial oesophageal cancer. Surg-Endosc. 1988; 2(4):205-8.
- ESTADÍSTICAS DE SAÚDE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL: MORTALIDADE 1988. Porto Alegre. Secretaria da Saúde e Meio Ambiente. 1990.
- ETIENNE JP, DELAVIERRE PH, PETIT JP, SAULEAU P. Les leucoplasies oesophagiennes au cours des cirrheses. Sem. Hôp. Paris 1969; 45:1589-98.
- FERENCZI A, WINCK B. Carcinoma and metastatic tumors of the cervix. In: BLAUNSTEIN's Pathology of the Female Genital Tract. Ed. KURMAN RJ. Berlin, Springer & Verlag. 1987. Páginas 218-56.



- FERGUSON MK, SKINNER DB. Early diagnosis of esophageal carcinoma. In: SHACKELFORD'S Surgery of the Alimentary Tract. Ed. GEORGE ZUIDEMA 1991. Philadelphia W.B.Saunders Company. 1991. Página 256.
- FERRARI JR AP, GEOCZE S, PADUA VILELA M. Diagnóstico da esofagite em pacientes dispépticos: achado de exame ou uma patologia real? São Paulo, GED-Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva 1991; Vol 10:27-31.
- FINK SM, BARWICK KW, WINCHENBACH CL, DELUCA V, MCCALLUM RW. Reassessment of esophageal histology in normal subjects: a comparison of suction and endoscopic techniques. J-Clin-Gastroenterol. Apr 1983; 5(2):177-83.
- FONTES PRO. Carcinoma Multifocal do Esôfago. Tese de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Gastroenterologia, 1989. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 82 páginas.
- FONTES PRO. Implicações Cirúrgicas do Carcinoma Multifocal do Esôfago. Tese de Doutorado. Universidade Estadual de Campinas 1991. São Paulo. 201 páginas.
- FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH. "Acaso". In: Epidemiologia Clínica. Porto Alegre, Ed. Artes Médicas, 1989. Páginas 225-44.
- FRIERSON HF. Histology in the diagnosis of reflux esophagitis. In: Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology Clinics of North America 1990; vol 19, ( 3 ):631-44.
- FROELICHER P, MILLER G. The European experience with esophageal cancer limited to the mucosa and submucosa. Gastrointest-Endosc. Apr 1986; 32(2):88-90.
- GHADIRIAN P. Familial history of esophageal cancer. Cancer 1985; 56:2112-16.
- GHADIRIAN P. Thermal Irritation and esophageal cancer in northern Iran. Cancer 1987; 60:1909-14.
- GLICK SN, TEPLICK SK, GOLDSTEIN J, STEAD JA, ZITOMER N. Glycogenic acanthosis of the esophagus. Am-J-Roentgenol Oct 1982; 139(4):683-8.

- GOSEKI N, KOIKE M, YOSHIDA M. Histopathologic characteristics of early stage esophageal carcinoma. A comparative study with gastric carcinoma. Cancer 1992; 69:1088-93.
- GOSWAMI KC, KHUROO MS, ZARGAR SA, PATHANIA AG. Chronic esophagitis in a population ( Kashmir ) with high prevalence of esophageal carcinoma. Indian-J-Cancer Dec 1987; 24(4):232-41.
- GREENEBAUM E, SCHREIBER K, SHU Y, KOSS L. Use of the esophageal balloon in the diagnosis of carcinomas of the head, neck and upper gastrointestinal tract. Acta Cytol 1984; 28(1):9-15.
- GRUBER AC. Esofagoscopia e Detecção de Lesões Precursoras ao Carcinoma Epidermóide do Esôfago. Tese de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica 1992. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre.
- GUANG-SEN L, HUI-NAN Z, ZHI-FAN H, TIE-HUA R, MING-TIAN Y, YOU-QING Z. Long-term results of surgical treatment of esophageal and cardiac carcinoma. Chin. Med. J. 1986; 99(9):747-48.
- GUANREI Y, HE H, SONGLIANG Q, YUMING C. Endoscopic diagnosis of 115 cases of early esophageal carcinoma. Endoscopy Sep 1982; 14 (5):157-61.
- GUANREI Y, SONGLIANG Q. Endoscopic surveys in high-risk and low-risk populations for esophageal cancer in China with special reference to precursor lesions of esophageal cancer. Endoscopy May 1987; 19(3):91-5.
- GUANREI Y, SONGLIANG Q, HE H, GUIZEN F. Natural history of early esophageal squamous carcinoma and early adenocarcinoma of the gastric cardia in the People's Republic of China. Endoscopy May 1988; 20(3):95-8.
- GUNNLAUGSSON GH, WYCHULIS AR, ROLAND C, ELLIS FH. Analysis of the records of 1657 patients with carcinoma of the esophagus and cardia of the stomach. Surg. Gynecol. Obstet. 1970; 130:997-1005.
- HAENTJENS P, BACKER A, WILLEMS G. Effect to an apple brandy from Normandy and of ethanol on epithelial cell proliferation in the esophagus of rats. Digestion 1987; 37:184-92.

- HERLIN P, MARNAY J, JACOB JH, OLLIVIER JM, MANDARD AM. A study of the mechanism of the toluidine blue dye test. Endoscopy 1983; 15(1):4-7.
- HIX WR, WILSON WR. Toluidine blue staining of the esophagus. A useful adjunct in the panendoscopic evaluation of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch-Otolaryngol-Head-Neck-Surg. Aug 1987; 113(8):864-5.
- HOGAN WJ, VIEGAS DE ANDRADE SR, WINSHIP DH. Ethanol induced acute esophageal motor dysfunction. Journal of Applied Physiology 1972; 32:755-60.
- HOWELL EVANS AW, MCCONNELL RB, CEATHE CA, SHEPPARD PM. Carcinoma of the esophagus with keratosis palmaris et plantaris ( tylosis ): A study of two families. Q.J.Med. 1958; 27:413-29.
- HUANG GJ, K'AI WY. Carcinoma of the Esophagus and Gastric cardia. Berlin, Springer - Verlag 1984.
- HUSAIN OAN, BUTLER EB, EVANS DMD, MACGREGOR JE, YULE R. Quality control in cervical cytology. Journal of Clinical Pathology 1974; 27:935.
- IIZUKA T et alii. Parameters linked to ten-years survival in Japan of resected esophageal carcinoma. Chest 1989; 96 (5):1005-10.
- IRAN - INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER STUDY GROUP. - Esophageal cancer studies in the caspian littoral of Iran: results of population studies-a prodome. J.Nat Cancer Inst. 1977; 59:1127-38.
- ISMAIL - BEIGI F, HORTON PF, POPE CE II. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. Gastroenterology 1970; 58:163.
- ISMAIL - BEIGI F, POPE CE II. Distribution of the histological changes of gastroesophageal reflux in the distal esophagus of man. Gastroenterology 1974; 66:1109.
- JACKSON AA & GOLDEN MHN. Severe Malnutrition / Vitamins and Trace Elements. In : " Oxford Textbook of Medicine ". 2nd edition. Ed. Weatherall DJ. Oxford, Oxford Medical Publication, 1988. Páginas 823-8.

- JACOB P, KAHRILAS PJ, DESAI T, HIDVEGI D, WALLOCH J, YOKOO H, GURLEY AM, OSTROW JD. Natural history and significance of esophageal squamous cell dysplasia. Cancer 1990; 65(12):2731-9.
- JASKIEWICZ K. Oesophageal carcinoma: cytopathology and nutritional aspects in aetiology. Anticancer Research 1989; 9:1847-52.
- JASKIEWICZ K, BANACH L, MAFUNGO V, KNOBEL GJ. Oesophageal mucosa in a population at risk of oesophageal cancer: post mortem studies. Int J Cancer 1992; 50(1):32-5.
- JASKIEWICZ K, MARASAS W, LAZARUS C, BEYERS A, VAN HELDEN P. Association of oesophageal cytological abnormalities with vitamin and lipotrope deficiencies in populations at risk for oesophageal cancer. Anticancer Research 1988;8:711-6.
- JASKIEWICZ K, VENTER F, MARASAS W. Cytopatology of the esophagus in Transkei. Journal of Natl Cancer Inst 1987; 79(5):961-67.
- JONG UW, BRESLOW N, GOH EWE HONG J, SRIDHARAN M, SHANMUGARATNAM K. Aetiological factors in oesophageal cancer in Singapore chinese. Int.J.Cancer 1974; 13:291-303.
- JUSSAWALLA DJ. Oesophageal cancer in India. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1981; 99:29-33.
- KAMIONKOWSKI B, FLESHLER B. The role of alcoholic intake in esophageal carcinoma. Am. J. of Med. Sciences 1965. Página 108/696.
- KATLIC MK, WILKINS EW, GRILLO HC. Three decades of treatment of esophageal squamous carcinoma at the Massachusetts Hospital. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1990; 99(5):929-38.
- KAUFMAN SE & KAYE MD. Induction of gastroesophageal reflux by alcohol. GUT 1978; 19:336-8.
- KAYE MD. Esophageal leukoplakia. Gastrointest - Endosc. Jun 1987; 33(3):254-9.

- KESHAVARZIAN A, BER F, FERGUSON Y. Esophageal manometry and radionuclide emptying in chronic alcoholics. Gastroenterology 1987; 92:651-7.
- KIRBY KS. Induction of tumors by tannin extracts. Br.J.Cancer 1960; 14:147-50.
- KNEEBONE RL, MANNELL A. Cancer of the oesophagus in Soweto. South African Medical Journal 1985; Vol 67:839-42.
- KNUFF TE, BENJAMIN SB, WORSHAM GF, HANCOCK JE, CASTELL DO. Histologic evaluation of chronic gastroesophageal reflux. An evaluation of biopsy methods and diagnostic criteria. Dig-Dis-Sci. 1984; 29(3):194-201.
- KOLYSHEVA VJ. Data on the epidemiology and morphology of precancerous changes and of cancer of the oesophagus in Kazakhstan, USSR. Thesis. Alma Ata, USSR, 1974.
- KORSTEN MA, WOENER TM, FEINMAN L, SHAW S, FEDERMAN Q. Balloon cytology in screening of asymptomatic alcoholics for esophageal cancer. Part. I. Dig Dis Sci. 1985; 30(9): 845-51.
- KOSS LG. Diagnostic cytology and its histopathologic bases. 2nd edition. Boston, Lippincott, 1968.
- KOSS LG. The new Bethesda system for reporting results of smears of the uterine cervix. Acta Cytologica 1990; vol. 34(5):616-9.
- KOSS LG, STEWART FW, FOOTE FW, JORDAN MJ, BADE GM, DAY E. Some histological aspects of behavior of epidermoid carcinoma "in situ" and related lesions of the uterine cervix. A long term prospective study. Cancer 1963; 16:1160-211.
- KRUEL CDP. Classificação Citopatológica das Lesões Precursoras do Carcinoma Escamoso do Esôfago: Modelo Experimental em Roedores. Tese de Doutorado. Escola Paulista de Medicina. São Paulo. 1992. 103 páginas.
- KUWANO H, MORITA M, MATSUDA H, MORI M, SUGIMACHI K. Histopathologic findings of minute foci of squamous cell carcinoma in the human esophagus. Cancer 1991; 68:2617-20.

- KUYLENSTIERNA R, MUNCK-WIKLAND E. Esophagitis and cancer of the esophagus. Cancer 1985; 56:837-9.
- LIGHTDALE CJ. Endoscopy in premalignant conditions of the esophagus ( Editorial). Gastrointest-Endosc. Oct 1984; 30(5):308-10.
- LIGHTDALE CJ, WINAWER SJ. Screening diagnosis and staging of esophageal cancer. Semin-Oncol. 1984; 11(2):101-12.
- LI JY, ERSHOW AG, CHEN ZJ, WACHOLDER S, LI GY, GUO W, LI B and BLOT WJ. A case-control study of oesophageal and gastric cardia cancer in Linxian. Int. J. Cancer 1989; 43:755-61.
- LI M, MILLS G, BOUDET RA. Research on oesophageal cancer in China: recent progress. Adv. Cancer Res. 1980; 33: 173-249.
- LU SH, OSHIMA H, FU HM et al. Urinary excretion of N-Nitrosamino acids and nitrate by inhabitants of high- and low-risk areas for esophageal cancer in northern China: Endogenous formation of nitrosopoline and its inhibition by vitamin C. Cancer Res 1986; 46:1485-91.
- LUZ E JR. Estudo da prevalência do alcoolismo numa vila marginal de Porto Alegre. Porto Alegre. Rev. Med. ATM 1974; 9:407-32.
- LYON JL, KLAUBER R, GARDNER JWMS, SMART CR. Cancer incidence in mormons and non-mormons in Utah. New Engl.J.of Med. 1966; Vol.294. No 3.
- MAK KM, LEO MA and LIEBER CS. Effect to ethanol and vitamin A deficiency on epithelial cell proliferation and structure in the rat esophagus. Gastroenterol 1987; 93: 362-70.
- MANDARD AM, TOURNEUX J, GIGNOUX M, BLANC L, SEGOL P, MANDARD JC. In situ carcinoma of the esophagus: macroscopic study with particular reference to the lugol test. Endoscopy 1980; 12:51-7.
- MARINI G. Ueber die diagnose des magenkarzinoms auf grund der cytologischen untersuchung des spulwassers. Arch. Verdaunaskr 1909; 15:251.

- MARTINEZ I. Factors associated with cancer of the esophagus, mouth, and pharynx in Puerto Rico. J. Natl. Cancer Inst. 1969; 42:1069-94.
- MELLOW MH, LAYNE EA, LIPMAN TO et al. Plasma zinc and vitamin A in human squamous carcinoma of the esophagus. Cancer 1983; 51:1615-20.
- MIRRA AP, SOUZA JMP de, GOTLIEB SLD, PASTORELO EF, BUSSACOS MA, MOTTA AZEVEDO CORREA MCM da, HAENSZEL W, CORREA P. Epidemiologia do câncer do esôfago em São Paulo, Brasil. São Paulo. Rev.Saúde Pública 1982; 16:54-65.
- MITROS FA. Inflammatory and Neoplastic Diseases of the Esophagus. In: APPELMAN HD: Pathology of the Esophagus, Stomach and Duodenum. New York, Churchill Livingstone Publishers, 1984.
- MONNIER P, SAVARY M, PASCHE R, ANANI P. Intraepithelial carcinoma of the oesophagus: endoscopic morphology. Endoscopy Sep 1981; 13(5):185-91.
- MORSON & DAWSON'S Gastrointestinal Pathology - Polyps and Tumours. 3rd edition. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1990. Section II, página 53.
- MORSON BC, JASS JR. Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract. A histological classification. London, Balliere Tindall, 1985. 175 páginas.
- MORTON JE. Plants associated with esophageal cancer cases in Curacao. Cancer Research Nov 1968; Vol. 28. 2268-71.
- MOSES FM. Squamous cell carcinoma of the esophagus. Natural history, incidence, etiology and complications. In: Mucosal Diseases of the Esophagus. Ed. Wong RKH Gastroenterology clinics of North America. 1991; Vol 20 ,( 4 ): 703-717.
- MUFTI SI, BECKER G, SIPES IG. Effect of chronic dietary ethanol consumption on the initiation and promotion of chemically induced esophageal carcinogenesis in experimental rats. Carcinogenesis 1989, 10:303-9.
- MUNCK-WIKLAND E, KUYLENSTIERNA R, LINDHOLM J. Toluidine staining of diethylnitrosamine-induced esophageal dysplasias in mice. Acta-Otolaryngol-Stockh 1987; 103(3-4):332-8.

- MUNOZ N & CRESPI M. Studies in the Aetiology of Esophageal Carcinoma. Cancer of the Esophagus. London, Pitman Publishing, 1984. Páginas 147-53.
- MUNOZ N, CRESPI M, GRASSI A, QING WG, QIONG S, CAI LZ. Precursor lesions of oesophageal cancer in high-risk populations in Iran and China. Lancet. 1982; 1(8277):876-9.
- MUNOZ N, LIPKIN M, CRESPI M, WAHRENDORF J, GRASSI A, SHIN-ASIEN L. Proliferating abnormalities of the esophageal epithelium of chinese population at high and low risk for esophageal cancer. Int. J. Cancer 1985; 36:187.
- MUNOZ N, VICTORA CG, CRESPI M, SAUL C, BRAGA NM, CORREA P. Hot mate drinking and precancerous lesions of the oesophagus: an endoscopic survey in southern Brazil. Int-J-Cancer Jun 1987; 39(6):708-9.
- NAGAMATSU M, MORI M, KUWANO H, SUGIMACHI K, AKIYOSHI T. Serial histologic investigation of squamous epithelial dysplasia associated with carcinoma of the esophagus. Cancer 1992; 69:1094-8.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP 1989. The 1988 Bethesda system for reporting cervical vaginal cytologic diagnosis. Acta Cytologica 1989; 33(5):567-74.
- NEBEL OT, FORNES MF, CASTELL DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. American Journal of Digestive Diseases 1976; 21:953-6.
- NISHIZAWA M, OKADA T, HOSOI T, MAKINO T. Detecting early esophageal cancers, with special reference to the intraepithelial stage. Endoscopy May 1984; 16(3):92-4.
- OETTL GJ, PATERSON AC, LEIMAN G, SEGAL AI. Esophagitis in a population at risk for esophageal carcinoma. Cancer 1986; 57:2222-9.
- O' NEILL C, CLARKE G, HODGES G, JORDAN P, NEWMAN R, PAN QQ, LIU FS, GE M, CHANG YM, TOULSON E. Silica fragments from millet bran in mucosa surrounding oesophageal tumours in patients in northern China. The Lancet, May 29, 1982; páginas 1202-1206.



- O' NEILL CH, HODGES GM, RIDDLE PN, JORDAN PW, NEWMAN RH, FLOOD RJ, TOULSON EC. A fine fibrous silica contaminant of flour in the high oesophageal cancer area of north-east Iran. Int.J.Cancer 1980; 26. 617-28.
- PANICO FG, PAPANICOLAOU GN, COOPER WA. Abrasive balloon for exfoliation of gastric cancer cells. JAMA 1950; 143:1308-11.
- PAPAZIAN A, DESCOMBES P, CAPRON JP, LORRIAUX A. ( Incidence of esophageal cancer synchronous with upper aerodigestive tract cancers ( 100 cases ): value of vital staining with lugol and toluidine blue ). Gastroenterol-Clin-Biol. Jan 1985; 9(1):16-22.
- PELAYO CORREA. Precursors of gastric and esophageal cancer. Cancer 1982; 50:2554-65.
- PETERS U, VON TEMPELHOFF W, BORCHARD F, JUNGBLUT RM, ULRICH B. Early cancer of the esophagus . Z-Gastroenterol. Apr 1985; 23(4):161-8.
- PEURA DA, JOHNSON LF. Is superficial squamous cell carcinoma of the esophagus a disease of the western world? ( editorial ). Gastrointest-endosc. 1985; 31(2):103-4.
- PHILLIPS RW, WONG RKH. Barrett's Esophagus: Natural History, Incidence, Etiology and Complications. In: Mucosal Diseases of the Esophagus. Gastroenterology Clinics of North America 1991;20(4):791-816.
- POHLMANN PR, LOSS JF, FLORES C. ET AL. Tabagismo em Porto Alegre: prevalência e o papel dos profissionais da saúde na prevenção. Rev. Ass. Med. Brasil 1991; 37:8-14.
- POSTLETHWAIT RW & MUSSER AW. Changes in the esophagus in 1000 autopsy specimens. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1974; 68(6):953-6.
- POTTERN LM, MORRIS LE, BLOT WJ, ZIEGLER RG, FRAUMENI JR JF. Esophageal cancer among black men in Washington, D.C.I. alcohol, tobacco, and other risk factors. Journal of the Natl Cancer Inst. 1981; 67: 777-83.
- PROLLA JC. Mortalidade por Neoplasias Associadas ao Tabagismo no Rio Grande do Sul, 1970-1989. Tese de Doutorado. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 1992. 99 páginas.

- PROLLA JC, DIETZ J & COSTA L. Regional differences in esophageal cancer incidence rates in Southern Brazil. Enviado ao Lancet para publicação. 1992.
- PROLLA JC, FURTADO JD, BARCELOS LB. Alguns aspectos da epidemiologia do câncer de esôfago no Rio Grande do Sul, Brasil, 1970-1979. Porto Alegre, Rev Ass Méd Amrigs, 1983; 27(1):26-32.
- PROLLA JC, TAEBEL D, KIRSNER J. Current status of exfoliative cytology in diagnosis of malignant neoplasms of the esophagus. Surg. Gynec. Obstet. 1965; 121:743-52.
- QIONG SHEN. Diagnostic Cytology and Early Detection. In: Carcinoma of the Esophagus and Gastric Cardia. Ed. HUANG GJ, KAI WY. Berlin. Ed. Springer Verlag 1984. Chapter 6. Páginas 156-90.
- QIU S, YANG G. Precursor lesions of esophageal cancer in high-risk populations in Henan Province, China. Cancer 1988; 62:551-7.
- REID BJ. Barrett's Esophagus and Esophageal Carcinoma. In: Mucosal Diseases of the Esophagus. Ed. WONG RKH Gastroenterology Clinics of North America 1991; páginas 817-34.
- REID BJ, HAGGITT RC, RUBIN CE, RABINOVITCH PS. Correlation between flow cytometry and histology in detection of patients at risk for adenocarcinoma. Gastroenterology 1987; 93.1:11.
- REID BJ, WEINSTEIN WM, LEWIN KJ, HAGGITT RC, VANDEVENTER G, DENBESTEN L, RUBIN CE. Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. Gastroenterology 1988; 94:81-90.
- RUBIN CE, MASSEY BW, KIRSNER JB, PALMER WL, STONE-CYPHER DD. The clinical value of gastrointestinal cytology diagnosis. Gastroenterology 1953; 25:119.
- RUBIO CA. Two types in the normal atypical squamous epithelium of the cervix. Lighth microscopic-autoradiographic study in mice. Acta Cytol 1982; 26:86-91.

- RUBIO CA. Epithelial lesions antedating oesophageal carcinoma. Path.Res.Pract. 1983; 176:269-75.
- RUBIO CA. Post-carcinogen interval in carcinogenesis. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1988; 24(3):499-500.
- RUBIO CA. Spontaneous squamous carcinoma of the esophagus in chicken. Cancer 1989; 64(12):2511-4.
- RUBIO CA, LIU F, CHEJFEC G, SVEANDER M. The induction of esophageal tumors in mice: dose and time dependency. In Vivo 1987; 1:35-8.
- SAVARY M. Cancer of the esophagus: early endoscopic diagnosis ( Editorial ). Gastroenterol-Clin-Biol. 1985; 9(1):7-9.
- SEEFELD U, KREJS GJ, SIEBENMANN RE et al. Esophageal histology in gastroesophageal reflux. Morphometric findings in suction biopsies. Dig Dis Sci 1977; 22:956.
- SEGAL I, REINACH SG and DE BEER M. Factors associated with oesophageal cancer in Soweto, South Africa. Br. J. Cancer 1988; 58:681-6.
- SEGI M. Tea-gruel as a possible factor for cancer of the esophagus. Gann. April 1975; 66:199-202.
- SEITZ JF, MONGES G, NAVARRO P, GIOVANNINI M, GAUTHIER A. Endoscopic detection of dysplasia and subclinical cancer of the esophagus. Results of a prospective study using toluidine blue vital staining in 100 patients with alcoholism and smoking . Gastroenterol-Clin-Biol. 1990; 14(1):15-21.
- SHARP GS. Leukoplakia of the oesophagus. Am. J. Cancer 1931; 15:2029-43.
- SHEN C & QIU SL. Exfoliative cytology of the esophagus: a preliminary report. Chin. J. Pathol. 1963; 7:19-21.
- SHIMADA A, KAMIYANA S, CAMINHA JAN, MORIGUCHI V. Regional differences of death from chronic diseases in Rio Grande do Sul, Brazil, from 1970-1976. Soc. Sci. Med. 1981; 15:187-98.
- SHONS AR, MCQUARRIE DG. Multiple primary epidermoid carcinomas of the upper aerodigestive tract. Arch Surg. 1985; 120(9):1007-9.

- SHUB MD, ULSHEN MH, HARGROVE CB et al. Esophagitis: A frequent consequence of gastroesophageal reflux in infancy. J Pediatr 1985; 107:881.
- SHU YJ. Cytopathology of the esophagus: an overview of cytopathology in China. Acta Cytologica 1983; 27:7-16.
- SHU YJ. The Cytopathology of Esophageal Carcinoma. New York, Masson Publishing, 1985.
- SILVERBERG E, LUBERA JA. Cancer statistics. 1988. CA 1988; 38:5-22.
- SKINNER DB, DOWLATSHAHI KD, De MEESTER TR. Potentially curable cancer of the esophagus. Cancer 1982; 50:2571-5.
- SOIBELMAN M. Alcoolismo - desperta Brasil. Rev. Med. ATM, Porto Alegre 1984; 11(1):21-6.
- STEFANI ED, MUNOZ N, ESTEVE J, VASALLO A, VICTORA CG, TEUCHMANN S. Mate drinking alcohol, tobacco, diet and esophageal cancer in Uruguay. Cancer Research 1990; 50:426-31.
- STERN Z, SHARON P, LIGUMSKY M, LEVIJ IS, RACHMILEWITZ D. Glycogenic acanthosis of the esophagus. A benign but confusing endoscopic lesion. Am-J-Gastroenterol 1980; 74(3):261-3.
- STICH HF, ROSIN MP. Quantitating the synergistic affect of smoking and alcohol consumption with the micronucleus test on human buccal mucosa cells. Int. J. Cancer 1983; 31:305-8.
- SUGIMACHI K, KITAMURA K, MATSUDA H, MORI M, KUWANO H, IDE H. Proposed new criteria for early carcinoma of the esophagus. Surg. Gynecol. Obstet 1991; 173(4):303-8.
- SUGIMACHI K, OHNO S, MATSUDA H, MORI M, MATSUOKA H, KUWANO H. Clinicopathologic study of early stage esophageal carcinoma. Surgery 1989; 105(6):706-10.
- SUGIMACHI K, OHNO S, MATSUDA H, MORI M, KUWANO H. Lugol-combined endoscopic detection of minute malignant lesions of the thoracic esophagus. Ann-Surg. Aug 1988; 208(2):179-83.

- SUGIMACHI K, OHNO S, MORI M, KUWANO H. Both lugol and toluidine blue staining are useful for demonstrating early malignant lesions of squamous epithelium. Ann. Surgery 1989; 210(1):125.
- SUGIMACHI K, TSUTSUI S. Development of diagnosis and treatment for patients with carcinoma of the esophagus. Semin-Surg-Oncol. 1990; 6(1):3-7.
- TSANG TK, HIDVEGI D, HORTH K, OSTROW JD. Reliability of balloon-mesh cytology in detecting esophageal carcinoma in a population of us veterans. Cancer 1987; 59(3):556-9.
- TUYNIS AJ, PEQUIGNOT G, JENSEN OM. Le cancer de l'esophage en Ille-et-Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac. Bull Cancer 1977; 64:45-60.
- TYTGAT GNJ, NIO CY, SCHOTBORGH RH. Reflux esophagitis. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1990; 25 ( Suppl 175 ): 1-12.
- USHIGOME S, SPJUT HJ, NOON GP. Extensive dysplasia and carcinoma in situ of esophageal epithelium. Cancer 1967; No.6. 20:1024-29.
- U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Reducing the health consequences of smoke: 25 years of progress. A report of the surgeon general. U.S. Departments of Health and Human Services, Centers for Disease Control Center for Chronic Diseases Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. DHHS Publication 1989; No. (CDC) 89-8411.
- VASSALLO A, CORREA P, STEFANI E DE, CENDAN M, ZAVALA D CHEN, V, CARZOGLIO J, DENEQ-PELLEGRINI H. Esophageal cancer in Uruguay: a case-control study. Journal of the National Cancer Institute 1985; 75:1005-9.
- VICTORA CG, MUNOZ N, DAY NE, BARCELOS LB, PECCIN DA, BRAGA NM. Hot beverages and oesophageal cancer in southern Brazil: a case-control study. Int.J.Cancer 1987; 39:710-6.
- VICTORA CG, MUNOZ N, HORTA BL et al. Patterns of mate drinking in a Brazilian city. Cancer Res 1990; 50:7112-5.

- WAHRENDORF J, CHANG-CLAUDE J, LIANG QS, REI YG, MUNOZ N, CRESPI M, RAEDSCH R, THURNHAM D, CORREA P. Precursor lesions of oesophageal cancer in young people in a high-risk population in China. Lancet Nov 25, 1989; 2(8674): 1239-41.
- WANG GQ. Endoscopic diagnosis of early oesophageal carcinoma. J.R.Soc.Med. Jul 1981; 74(7):502-3.
- WANG HH, DUCATMAN B, JONASSON J. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract: obsolete or not? Acta Cytol 1991; 35(2):195-8.
- WEINSTEIN WM, BOGOCH ER, BOWES KL. The normal human esophageal mucosa. A histological reappraisal. Gastroenterology 1975; 68:40.
- WEISBURGER JH. Nutritional approach to cancer prevention with emphasis on vitamins, antioxidants, and carotenoids. Am J Clin Nutr 1991; 53:2265-2375.
- WINTER HS, MADARA JL, STAFFORD RJ. Intraepithelial eosinophils: A new diagnostic criterion for reflux esophagitis. Gastroenterology 1982; 83:818.
- WU, YING-K' AI & HUANG, KUO-CHUN. Chinese experience in the surgical treatment of carcinoma of the esophagus. Ann. Surg. 1979; 190(3):361-5.
- WYNDER EL, BROSS IJ. A study of etiological factors in cancers of the esophagus. Cancer 1961 14:389-413.
- YANG CS. Research on esophageal cancer in China: a review. Cancer Research Aug 1980; 40:2633-44.
- YANG CS, MIAO J, YANG W et al. Diet and vitamin nutrition of the high esophageal cancer risk population in Linxian, China. Nutr. Cancer 1982; 4:154-64.
- YORIS N, IVANKOVIC S and LEHNERT T. Effect of thermal injury and oral administration of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine on the development of esophageal tumors in Wistar rats. Oncology 1984; 41:36-8.
- YU MC, RABRANT DH, PETERS JM, MACK TM. Tobacco, alcohol, diet, occupation and carcinoma at the esophagus. Cancer Res 1988; 48:3843-8.

ZARIDZE D, BLETNER M, TRAPEZNIKOV N, KUVSHINOV J, MATIAKIN E et alii. Survey of a population with a high incidence of oral and oesophageal cancer. Int. J. Cancer 1985; 36:153-8.

ZARIDZE DG, KUVSHINOV IUP, KHODZHAIEVA MKH, PARSHIKOVA SM, PODOUBNYI BK. Results of examination of a population from a region with a high incidence of esophageal cancer: precancerous lesions of the esophageal mucosa. Vopr-Onkol. 1986; 32(7):36-40.

ZEITOUN P, PLUOT M, VANDROMME L, CASOLA M. Evaluation by endoscopic biopsies, of the histological criteria of reflux esophagitis. Gastroenterol-Clin-Biol. 1987; 11(1):6-11.

## ANEXOS



CONSENTIMENTO INFORMADO

LESÕES PRECURSORAS DO CANCER DO ESOFAGO ) EM  
ALCOOLISTAS/TABAGISTAS E BEBEDORES DE CHIMARRAO

O Rio Grande do Sul e uma das regiões do mundo aonde mais se encontra o Câncer do Esôfago. Sabemos que as pessoas que bebem e ou fumam e ou bebem chimarrão "pelando", como você, tem um risco maior para isto. Caso encontrarmos alterações no seu esôfago ( esofagite crônica, atrofia da mucosa ou displasia) que podem levar ao aparecimento deste câncer no futuro, poderemos orientá-lo para a melhor conduta possível.

Queremos examinar o seu esôfago através de um pequeno balão inflável e de uma sonda endoscópica. Esse material será introduzido pela boca após o gargarejo de uma solução anestésica local para a sua garganta. Será coletado material ( biópsias ) para pesquisa daquelas alterações. A maioria das pessoas tolera muito bem este exame que dura entre 10 e 15 minutos. Entretanto, algumas pessoas podem sentir vontade de vomitar, tossir ou mesmo sentir um mal estar na garganta. Após o exame voce poderá ficar com a garganta irritada por um ou dois dias. Existe também um risco ( pequeno ) de complicações pelos exames, tais como sangramento ou perfuração do esôfago, após as biópsias, podendo ser necessário transfusões de sangue e/ou cirurgia.

O resultado do exame estará pronto em, aproximadamente, 7 dias e você será informado e orientado para tratamento se necessário.

Eu,.....,fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa, de forma clara e detalhada. Recebi informações sobre cada procedimento, no qual estarei envolvido, dos desconfortos ou riscos previstos, tanto quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas duvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disso,sei que novas informações obtidas durante o estudo, me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa, face a estas informações.

O profissional....., certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

\_\_\_\_\_  
ASSINATURA DO PACIENTE

\_\_\_\_\_  
ASSINATURA DO PESQUISADOR

\_\_\_\_\_  
Assinatura e Nome  
1a. TESTEMUNHA

\_\_\_\_\_  
Assinatura e Nome  
2a. TESTEMUNHA

QUESTIONÁRIO 

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

- 1 . DATA DA ENTREVISTA 

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

  
Dia, Mês Ano
- 2 . ENTREVISTADOR \_\_\_\_\_
- 3 . NOME: \_\_\_\_\_
- 4 . RESIDÊNCIA: Rua \_\_\_\_\_  
 Nº:            APQ:                            Bairros:  
 CIDADE:                                    ESTADU:
- 5 . DATA DE NASCIMENTO 

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

  
Dia Mês Ano
- 6 . SEXO MASCULINO ( ) 1  
 FEMININO ( ) 2
- 7 . ESTADO CIVIL: SOLTEIRO ( ) 1, CASADO ( ) 2, VIÚVO ( )  
 DIV/DESQUITADO ( ) 4, IGNORADO ( ) 9
- 8 . AONDE VIVEU A MAIOR PARTE DE SUA VIDA?  
 URBANA GRANDE POA ( ) 1, URBANA INTERIOR ( ) 2,  
 RURAL ( ) 3, NÃO SABE ( ) 4.
- 9 . O SR. FUMA OU FUMAVA?  
 ( ) NUNCA 1, ( ) AGORA NÃO, MAS SIM NO PASSADO 2,  
 ( ) SIM 3.  
 Se a resposta for 1 pula para a pergunta nº 11 .
- 10 . O QUE O SR. COSTUMA (COSTUMAVA) FUMAR?

| TIPO DE CIGARRO | IDADE  |       | INTER RUPÇÃO | QUANTI |           | TRAGA |   |
|-----------------|--------|-------|--------------|--------|-----------|-------|---|
|                 | INÍCIO | PAROU |              | Dia    | DADE Sem. | S     | N |
| FILTRO          |        |       |              |        |           |       |   |
| S/FILTRO        |        |       |              |        |           |       |   |
| PALHA           |        |       |              |        |           |       |   |
| PAPEL           |        |       |              |        |           |       |   |

OBSERVAÇÃO: \_\_\_\_\_

- 11 . O SR. COSTUMA MASCAR FUMO OU ERVAS?  
 ( ) Nunca 1, ( ) Não agora, mas sim no passado 2,  
 ( ) Sim 3  
 SE A RESPOSTA FOI 2 ou 3, O QUE? \_\_\_\_\_

OBSERVAÇÃO \_\_\_\_\_

12. QUANDO O SR. COSTUMA TOMAR BEBIDAS ALCOÓLICAS?

- ( ) Diariamente 1, ( ) Uma vez por semana 2,  
 ( ) Só nos fins de semana 3,  
 ( ) Menos de uma vez por semana 4.

13. QUE TIPO DE BEBIDA ALCOÓLICAS O SR. COSTUMA ( COSTUMAVA ) TOMAR?

| TIPO BEBIDA | IDADE  |       | INTER-<br>RUPÇÃO | RECEPI-<br>ENTE | UNIDADES |        |
|-------------|--------|-------|------------------|-----------------|----------|--------|
|             | INÍCIO | PAROU |                  |                 | P/DIA    | SEMANA |
| PINGA       |        |       |                  |                 |          |        |
| CERVEJA     |        |       |                  |                 |          |        |
| VINHO       |        |       |                  |                 |          |        |
|             |        |       |                  |                 |          |        |

TIPO DE RECIPIENTE USADO: (1) martelo-100 ml; (2) copo co-  
 mum-250 ml; (3) cálice; (4) 1/2 Garrafa; (5) 1 Garrafa.

OBSERVAÇÃO \_\_\_\_\_

13.A. O SR. COSTUMA TOMAR A PINGA PURA OU COM MISTURA?

- (1) pura, só; (2) com mistura, só; (3) principalmente pu-  
 ra? (4) principalmente com mistura; (5) meio a meio;  
 (6) não se aplica.

13.B. SE COM MISTURA, QUAL MISTURA? \_\_\_\_\_

14. O SR. COSTUMA TOMAR CHÁ, CAFÉ OU CAFÉ COM LEITE? (1) nun-  
 ca (2) não agora, sim no passado? (3) Sim.

SE A RESPOSTA FOR 1 PULE PARA A PERGUNTA Nº 16.

15. O QUE O SR. COSTUMA TOMAR?

| TIPO             | IDADE EM QUE |       | INTERVALO<br>INTERRUP.<br>EM ANOS | TIPO<br>DE<br>(1)<br>RECEP. | QUANT.     |             | TEMP.<br>( 2 ) |
|------------------|--------------|-------|-----------------------------------|-----------------------------|------------|-------------|----------------|
|                  | INICIOU      | PAROU |                                   |                             | POR<br>DIA | POR<br>SEM. |                |
| CHÁ              |              |       |                                   |                             |            |             |                |
| CAFÉ             |              |       |                                   |                             |            |             |                |
| CAFÉ<br>C/ LEITE |              |       |                                   |                             |            |             |                |

( 1 ) TIPO DE RECIPIENTE: ( ) XÍCARA 1

( ) XÍCARA DE CAFEZINHO ( ) COPO 2

( ) 1/2 TAÇA 4

( 2 ) TEMPERATURA:

( ) GELADO 1 ( ) QUENTE 4

( ) FRIO 2 ( ) MUITO QUENTE 5

( ) MORN0 3

16. O SR. COSTUMA TOMAR CHIMARRÃO? ( ) NUNCA 1; ( ) NÃO AGORA, MAS SIM NO PASSADO 2; ( ) SIM 3.
17. QUANTAS ( CUIAS, CHALEIRAS, TÉRMICAS ) DE CHIMARRÃO O SR. COSTUMA TOMAR POR DIA |\_\_\_\_| |\_\_\_\_| P/DIA.  
( ) CUIA 1, ( ) CHALEIRA 2, ( ) TÉRMICA 3.
18. A QUE TEMPERATURA O SR. COSTUMA TOMAR CHIMARRÃO?  
( ) FRIO 1, ( ) MORNO 2, ( ) QUENTE 3, ( ) MUITO QUENTE 4.
19. O SR. COSTUMA MISTURAR OUTRAS ERVAS NA ÁGUA DO CHIMARRÃO?  
( ) SIM, 1 ( ) NÃO 2, ( ) ÀS VEZES 3.
20. QUE TIPO DE ERVA O SR. COSTUMA MISTURAR NO CHIMARRÃO? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
21. O SR. COSTUMA TOMAR CHIMARRÃO COM AÇÚCAR?  
( ) SIM 1, ( ) NÃO 2, ( ) ÀS VEZES 3.
22. O SR. INICIOU A TOMAR CHIMARRÃO COM QUANTOS ANOS? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ ANOS.
23. O SR. PAROU DE TOMAR CHIMARRÃO COM QUE IDADE \_\_\_\_\_
24. O SR. TEVE PERÍODO DE UM ANO OU MAIS EM QUE DEIXOU DE TOMAR CHIMARRÃO \_\_\_\_\_  
INTERVALO DE INTERRUÇÃO EM ANOS \_\_\_\_\_