

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:  
GASTROENTEROLOGIA**

**AZUL DE METILENO DETECTA A METAPLASIA  
INTESTINAL NO ESÔFAGO DE BARRETT?**

**HELENICE PANKOWSKI BREYER**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Porto Alegre, Brasil  
2000**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:  
GASTROENTEROLOGIA**

**AZUL DE METILENO DETECTA A METAPLASIA  
INTESTINAL NO ESÔFAGO DE BARRETT?**

**HELENICE PANKOWSKI BREYER**

**Orientador: Prof. Dr. Sérgio Gabriel Silva de Barros**

Dissertação apresentada ao Curso de  
Pós-Graduação em Gastroenterologia,  
para obtenção do título de MESTRE.

**Porto Alegre, Brasil  
2000**

*“Tenho motivos suficientes para alegrar-me: renovo diariamente a **razão** de minha luta, o **objetivo** de minha caminhada, a **expectativa** de minhas buscas”.*

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

---

Ao meu orientador, Prof. Dr. **Sérgio Gabriel Silva de Barros**, pela árdua tarefa de orientar, mas para a qual tem um dom sem igual, e pelo valioso incentivo e estímulo constante para que eu chegasse ao fim deste trabalho. Sua dedicação ilimitada, competência e entusiasmo pela pesquisa é um exemplo a ser seguido e me estimula a prosseguir nesta caminhada.

Mas certamente é o seu profundo respeito e amizade que constitui o grande enriquecimento deste relacionamento entre “orientador e orientando”. A sua grandeza reside na simplicidade do seu coração.

Ao Prof. Dr. **Ismael Maguilnik**, meu grande mestre e hoje, afetivamente, parte integrante da minha família, por todo o carinho, amizade e incansável dedicação para o meu progresso profissional e pessoal.

Obrigado, por acreditar nas minhas aptidões e permitir este convívio, através do qual renovo diariamente meu entusiasmo pelo saber, aprender e crescer cada vez mais.

## AGRADECIMENTOS

---

Ao Prof. Dr. **Klaus Lewin** pela paciência na revisão das lâminas de patologia.

Aos professores **Dr. Carlos Fernando Francisconi e Luiz Edmundo Mazzoleni** pelas sugestões e incentivo durante esta jornada.

Ao **Dr. Eduardo Ott** pelo auxílio na organização do banco de dados.

Ao estudante **Antônio Lopes** pela colaboração durante a realização deste trabalho.

Aos meus **Colegas e Residentes do Serviço de Gastroenterologia do HCPA** pelo apoio e colaboração recebidos.

Aos **Pacientes Anônimos** pela disponibilidade e generosidade de mais uma vez contribuírem para o desenvolvimento da medicina.

Aos meus pais, **Almir e Helena**, de cujo amor nasci e pelos quais tive a alegria de ser amada, pela paciência e solidariedade especialmente nos momentos difíceis. Tudo o que sou devo a vocês.

## SUMÁRIO

---

**LISTA DE ABREVIATURAS**

**LISTA DE FIGURAS**

**LISTA DE TABELAS**

**LISTA DE QUADROS**

**RESUMO**

**SUMMARY**

<b>1 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	p. 1
1.1 HISTÓRICO .....	p. 1
1.2 DEFINIÇÃO .....	p. 2
1.3 PATOGÊNESE .....	p. 3
1.4 EPIDEMIOLOGIA.....	p. 4
1.5 HISTOLOGIA.....	p. 6
1.6 DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO .....	p. 9
1.7 DISPLASIA E ADENOCARCINOMA .....	p.11
1.8 CROMOENDOSCOPIA .....	p.15
1.8.1 Lugol.....	p.17
1.8.2 Azul de Toluidina.....	p.18
1.8.3 Índigo-Carmim.....	p.19
1.8.4 Azul de metileno.....	p.19
<b>2 OBJETIVO</b> .....	p.25
<b>3 DELINEAMENTO</b> .....	p.26

<b>4 MATERIAIS E MÉTODO</b> .....	p.27
<b>4.1 TÉCNICA ENDOSCÓPICA</b> .....	p.27
<b>4.2 HISTOLOGIA</b> .....	p.29
<b>5 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	p.31
<b>6 RESULTADOS</b> .....	p.32
<b>6.1 PACIENTES</b> .....	p.32
<b>6.2 PADRÃO DE COLORAÇÃO À CROMOENDOSCOPIA COM AM</b> .....	p.33
<b>6.3 ACURÁCIA</b> .....	p.34
<b>6.4 REPRODUTIBILIDADE</b> .....	p.37
<b>6.5 DISPLASIA</b> .....	p.38
<b>6.6 EFEITOS ADVERSOS E CUSTOS</b> .....	p.39
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	p.40
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	p.47
<b>9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	p.48
<b>ANEXOS</b> .....	p.59

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

EB = Esôfago de Barrett

SIM = Metaplasia intestinal especializada

SIM + = Metaplasia intestinal especializada presente

SIM - = Metaplasia intestinal especializada ausente

HP = *Helicobacter pylori*

RGE = Refluxo gastroesofágico

JEG = Junção gastroesofágica

AM = Azul de metileno

AM + = Coloração pelo azul de metileno presente

AM - = Ausência de coloração pelo azul de metileno

ADS = Arcada dentária superior



## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1 - Célula Calciforme - Coloração HE

Figura 2 - Célula Calciforme - Coloração Alcian-blue

Figura 3 - EB Circunferencial

Figura 4 - EB Projeção Digitiforme

Figura 5 - Suspeita Endoscópica do Esôfago de Barrett

Figura 6 - EB curto corado com azul de metileno: padrão não difuso

Figura 7 - EB longo antes e após coloração com azul de metileno

Figura 8 - EB curto antes e após coloração com azul de metileno

Figura 9 - EB longo antes e após coloração com azul de metileno

## **LISTA DE TABELAS**

---

Tabela 1 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES (n=30)

Tabela 2- PADRÃO DA CROMOENDOSCOPIA COM AM

Tabela 3 - CROMOENDOSCOPIA COM AM E DETECÇÃO DA SIM

Tabela 4 - AM E DETECÇÃO DA SIM NO “BARRETT LONGO”

Tabela 5 – AM E DETECÇÃO DA SIM NO “BARRETT CURTO”

Tabela 6 – COMPARAÇÃO ENTRE “BARRETT LONGO” E “CURTO”

Tabela 7 – REPRODUTIBILIDADE DO PADRÃO DE COLORAÇÃO

Tabela 8 - AM e DISPLASIA DE BAIXO GRAU

Tabela 9 - AM E DISPLASIA INDEFINIDA E DE BAIXO GRAU

## **LISTA DE QUADROS**

---

Quadro 1 - CÉLULAS MUCOSAS NA SUPERFÍCIE DO EPITÉLIO DO EB

Quadro 2 – CORANTES USADOS NO EB

## RESUMO

---

O Esôfago de Barrett (EB) é a substituição do epitélio escamoso estratificado, que normalmente envolve o esôfago, por um epitélio colunar metaplásico contendo células caliciformes (*specialized intestinal metaplasia*, SIM). Sua importância é a predisposição ao desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico, o qual surge no epitélio com SIM. Esse tipo celular encontra-se no “mosaico” do esôfago de Barrett, distribuído focalmente, juntamente com os epitélios tipo cárdico e fúndico e a endoscopia convencional não os diferencia.

Nos últimos anos tem ressurgido o interesse na cromoendoscopia com azul de metileno (AM) na tentativa de direcionar os sítios de biópsia para essas áreas focais de SIM no EB, evitando assim múltiplas biópsias que prolongam o exame endoscópico e aumentam o custo.

O presente estudo avaliou a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da cromoendoscopia com azul de metileno a 0.5% para detectar a SIM em 30 pacientes com diagnóstico prévio de EB.

Obtiveram-se um total de 292 fragmentos de biópsias, 203 em áreas coradas e 89 em áreas não-coradas pelo AM durante a endoscopia digestiva alta. Os fragmentos foram corados pela técnica hematoxilina-eosina e também Alcian-blue e avaliados por dois patologistas independentemente. O achado de áreas AM (+) e (-) na endoscopia foi comparado com SIM (+) e (-) na histologia. A presença de displasia nos espécimes corados e não-corados com AM também foi estudado.

A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do AM para a detecção da SIM em 292 fragmentos de biópsia dos 30 pacientes com EB foi de 72%, 46%, 22% e 89%, respectivamente.

Analisando separadamente os 187 fragmentos de biópsia dos 18 pacientes com Barrett de segmento longo e os 105 fragmentos dos 12 pacientes com segmento curto, obteve-se uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, respectivamente, de: 77% vs 63% ( $p=0.033$ ), 79% vs 21% ( $p<0.001$ ), 28% vs 14% ( $p=0.219$ ) e 97% vs 73% ( $p<0.001$ ). O *odds ratio* para a detecção da SIM em áreas coradas pelo AM foi de 12.40 no Barrett com segmento longo e apenas 0.45 no Barrett com segmento curto.

O diagnóstico de “indefinido para displasia” e “displasia de baixo grau” foi feito em somente 35 fragmentos (11.9% do total de biópsias), todos obtidos de áreas coradas pelo AM. Não foi diagnosticada displasia de alto grau.

## ABSTRACT

---

Barrett's esophagus is the replacement of the normal squamous epithelium by a metaplastic columnar one containing goblet cells and known as specialized intestinal metaplasia or SIM.

It predisposes to the development of esophageal adenocarcinoma. This specific type of metaplasia occurs with the benign types of fundic and junctional epithelium and conventional endoscopy does not discriminate one from the other.

Lately there has been a resurgence of interest in the use of chromoendoscopy with methylene blue (MB) dye to target biopsy sampling for SIM, avoiding unnecessary multiple biopsies diminishing time and cost for the endoscopic examination.

The present study measured sensibility, specificity, positive predictive value and negative predictive value of chromoendoscopy with MB 0.5% to detect SIM in 30 patients with a previous diagnosis of BE.

During endoscopy 292 biopsy samples were obtained, 203 in MB stained areas and 89 in unstained ones. Biopsy specimens were stained by hematoxylin-eosin and Alcian-blue techniques and independently read by two pathologists. MB(+) and MB(-) areas at endoscopy were compared to SIM(+) and SIM(-) at the histopathology interpretation. Dysplasia was also searched by the pathologists.

Sensibility, specificity, positive predictive value and negative predictive value of chromoendoscopy with MB was 72%, 46%, 22% and 89%, respectively.

When we analysed the results of 187 biopsy samples from 18 patients with “Long Barrett” versus the 105 samples from 12 patients with “Short Barrett” the sensibility, specificity, positive predictive value and negative predictive value was respectively: 77% vs 63% ( $p=0.033$ ), 79% vs 21% ( $p<0.001$ ), 28% vs 14% ( $p=0.219$ ) and 97% vs 73% ( $p<0.001$ ). The odds ratio value for the detection of SIM in MB stained areas was 12.40 for “Long Barrett” and 0.45 for “Short Barrett”.

The diagnosis “indefinite for dysplasia” and “low grade dysplasia” was found in 35(11.9%) biopsy samples and all from MB stained areas. No high grade dysplasia was found.

## **1 REVISÃO DA LITERATURA**

### **1.1 HISTÓRICO**

Em 1906, TILESTON, um patologista, relatou vários pacientes com “úlceras pépticas no esôfago” e notou semelhança histológica com o revestimento gástrico. Nas quatro décadas subseqüentes, vários investigadores descreveram pacientes similares que tinham ulcerações pépticas esofágicas em esôfago recoberto por epitélio colunar tipo gástrico (CHAMBERLIN, 1939; JACKSON, 1929). Alguns autores argumentavam que o segmento recoberto por epitélio colunar não era o esôfago mas sim parte de um estômago tubular intratorácico associado a esôfago curto congênito (FRINDLAY & KELLEY, 1931). Essa teoria foi defendida por BARRETT no seu artigo publicado em 1950. Os primeiros autores a mencionarem a célula caliciforme no esôfago colunar foram BOSHER & TAYLOR, em 1951, descrevendo um paciente com um longo segmento esofágico recoberto por “mucosa gástrica composta por glândulas contendo células caliciformes e sem células parietais”. O termo Esôfago de Barrett (EB) foi introduzido por ALLISON & JOHNSTONE, em 1953 para descrever o “epitélio colunar que envolvia o esôfago distal”, já convencidos de que tratava-se realmente do esôfago e não de estômago intratorácico como sugerira Barrett. Durante os anos de 1970, EB foi definido como uma condição adquirida na qual o epitélio metaplásico substituiria a mucosa escamosa esofágica danificada pela exposição ao ácido gástrico. Em 1976, PAULL et al., descreveram o “mosaico” histológico do Barrett e observou que o epitélio metaplásico poderia ser de um único tipo histológico ou uma combinação de três



diferentes epitélios colunares: tipo-juncional, tipo fúndico-gástrico e tipo-intestinal especializado, contendo célula caliciforme. No final da década de 80, estava claro que a metaplasia intestinal especializada (SIM) era o tipo epitelial com predisposição ao desenvolvimento de câncer (REID et al., 1988). Nessa mesma década foi, arbitrariamente, estabelecido por SKINNER et al. (1983) que pelo menos 3 cm de epitélio metaplásico deveriam estar presentes acima da junção esofagogástrica para a definição do EB. Em 1991, REID, propuseram a definição de EB pela presença de metaplasia intestinal especializada mesmo em segmentos menores que 3 cm.

## 1.2 DEFINIÇÃO

O conceito atual de EB é uma modificação reacional na qual o epitélio escamoso estratificado que normalmente recobre o esôfago é substituído pelo epitélio colunar especializado tipo intestinal contendo células caliciformes (HAGGITT, 1994; WEINSTEIN & IPPOLITI, 1996). O achado desse epitélio, também chamado de metaplasia intestinal especializada (SIM – *specialized intestinal metaplasia*), em espécimes de biópsias obtidos em qualquer lugar no esôfago tubular é anormal e deve ser considerado EB independentemente da sua extensão (HAGGITT, 1994). Não deve ser confundido com a metaplasia intestinal que pode ser encontrada na junção esofagogástrica endoscopicamente normal, uma entidade provavelmente não relacionada ao Barrett e que acomete em um grupo populacionalmente distinto (SPECHLER et al., 1994; PEREIRA et al., 1998).

Atualmente, EB com segmento curto (*Short Barrett*) e o EB com segmento longo (*Long Barrett*) tradicional são arbitrariamente distinguidos baseados na extensão do epitélio colunar metaplásico, com o “Barrett curto” envolvendo

menos de 3 cm do esôfago distal, acima da junção esofagogástrica, e o “Barrett longo” com mais de 3 cm (PERACCHIA & BONAVIDA, 1999).

### 1.3 PATOGÊNESE

Sua patogênese é discutida, mas é reconhecida como uma condição adquirida relacionada ao refluxo gastroesofágico (RGE) de longa duração (SPECHLER & GOYAL, 1986). Estudos evidenciam que pacientes com EB apresentam acentuadas alterações manométricas como o achado de esfíncter esofágico inferior com baixa pressão em repouso (média de 5 mmHg comparado com 17 mmHg em controles), maior frequência de hérnia hiatal deslizante, (variando entre 76% e 96%) e diminuição da motilidade esofágica dificultando o clareamento esofágico (IASCONE et al., 1983; CAMERON, 1999). Esses são alguns dos fatores que permitem o refluxo tanto de ácido e pepsina quanto de secreção biliopancreática (refluxo alcalino) que lesam o epitélio esofágico escamoso, com reepitelização através das células pluripotenciais indiferenciadas, transformando-o teoricamente em epitélio colunar metaplásico mais resistente à agressão química (GILLEN et al., 1988; SPECHLER, 1996; SPECHLER & GOYAL, 1986). Está também comprovado que pacientes com EB têm RGE acentuado e por períodos prolongados, o que é evidenciado pela pHmetria de 24 horas (COENRAAD et al., 1998). Por exemplo, a proporção média de tempo em que o pH esofágico fica abaixo de 4 em pacientes com EB alcança 28% quando comparado com 3% em controles (IASCONE et al., 1983). Refluxo alcalino também foi estudado nesses pacientes e, similarmente ao encontrado para o refluxo ácido, foi observado em até 43% do período observado em portadores do EB, ocorrendo somente em 2% nos indivíduos controle (CHAMPION

et al., 1994). Além disso, o refluxo duodenogástrico avaliado por cintilografia tem sido observado mais freqüentemente em pacientes com Barrett complicado por úlceras, estenoses e displasia, sugerindo que a sua presença potencialize os efeitos do ácido no esôfago (LIRÓN et al., 1997; WARING et al., 1990;). Metaplasia semelhante ao EB já foi observada em pacientes após gastrectomia total, na qual o ácido estava ausente e os principais componentes do refluxo jejunoesofágico eram representados pela bile e secreções pancreáticas (MEYER et al., 1979; TADA et al., 1990). Os estudos sugerem que o refluxo gastroesofágico representa uma combinação de componentes das secreções gástricas e duodenais e que o efeito lesivo ao esôfago inferior é maior na associação dessas secreções do que com cada uma isoladamente (LEVINE, 1996).

A infecção pelo *Helicobacter pylori* (HP) não parece ter um papel importante na patogênese do EB. Estudos recentes demonstram que cepas de HP CagA+ parecem até mesmo proteger o desenvolvimento do Barrett e sua subsequente progressão para adenocarcinoma esofágico e da cárdia (CHOW et al., 1998).

#### 1.4 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência do Esôfago de Barrett tem sido estimada em até 23/100.000 da população americana (CAMERON et al., 1990). A prevalência estimada de “Barrett longo” em pacientes submetidos a endoscopia por qualquer indicação clínica está em torno de 1% e a de “Barrett curto” em 7-12% (JOHNSTON et al., 1996; PERACCHIA & BONAVIDA, 1999; SPECHLER et al., 1994). Um estudo recente de HIROTA et al. (1999) avaliou 889 pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta e encontrou uma prevalência de 1.6% de “Barrett longo” e 6% de

“Barrett curto”. Em pacientes submetidos a endoscopia por sintomas de RGE, a prevalência de EB varia entre 9 e 18% (CAMERON et al., 1995; CROOKS & LICHTENSTEIN, 1996). Em um recente estudo de CSENDES et al. (2000), a prevalência de EB de segmento longo e curto em 376 pacientes com sintomas de RGE submetidos a endoscopia foi 7.5% e 4%, respectivamente. Contudo a maioria dos indivíduos com EB são assintomáticos ou oligossintomáticos e a sua real prevalência permanece desconhecida. CAMERON et al. (1990) encontraram uma prevalência de EB de 22.6 casos por 100.000 da população, baseados em diagnóstico endoscópico. Contudo estudo em necrópsias em Olmsted, EUA, estabeleceu uma surpreendente prevalência de 376 por 100.000, 17 vezes mais do que o diagnosticado “in vivo”. Esses dados levam em consideração apenas a prevalência de pacientes com Barrett de segmento longo e ignoram os casos de Barrett de segmentos curtos. CAMERON et al. (1990) estimaram que há, aproximadamente, 1 milhão de pessoas com EB nos EUA, a maioria delas não cientes da sua condição e que não serão diagnosticadas a menos que surjam sintomas de complicações tais como úlcera, estenose ou adenocarcinoma.

Estima-se que o início do EB ocorra aos 40 anos com o diagnóstico clínico-endoscópico estabelecendo-se entre os 55 e os 60 anos de idade. Há uma proporção entre o sexo masculino e o feminino de 4:1 com maior ocorrência na raça branca (CROOKS & LICHTENSTEIN, 1996).

Tem sido relatada a presença de EB e adenocarcinoma esofágico em sucessivas gerações de uma mesma família, sendo proposta uma herança autossômica dominante (ENG et al., 1994; FAHMY & KING, 1993). Contudo permanece a dúvida se as alterações genéticas predisõem diretamente à metaplasia

colunar ou resultam na propensão ao refluxo, com o EB e o adenocarcinoma ocorrendo como complicações tardias do dano esofágico induzido pelo refluxo. Recentemente, ROMERO et al. (1997) observaram que os sintomas de refluxo eram significativamente mais prevalentes entre pais e irmãos de pacientes com adenocarcinoma (43% vs 23%) e EB (46% vs 27%) do que em outros parentes controle. Concluíram que deve haver uma predisposição genética para o desenvolvimento de refluxo em famílias com EB e adenocarcinoma esofágico.

### **1.5 HISTOLOGIA**

Como já definido previamente, é o exame histológico que estabelece o diagnóstico de EB. Histologicamente, três tipos de epitélio podem ser encontrados no esôfago substituindo o epitélio pavimentoso: o epitélio colunar especializado tipo intestinal (SIM), o tipo fúndico e o juncional ou cárdico. Esses dois últimos podem ser encontrados em indivíduos normais e, portanto, essa mucosa não estabelece o diagnóstico de EB (GOTTFRIED et al., 1989; WEINSTEIN, 1984). Em 1976, PAULL et a., descreveram células caliciformes intestinais como parte do “mosaico” do EB. Mapeando a mucosa esofágica em protocolo de biópsias padronizado, a mucosa tipo fúndica e juncional isoladas eram raramente identificadas acima dos 3 cm distais (zona do esfíncter esofágico inferior) do esôfago tubular. Tipicamente a metaplasia intestinal é encontrada próxima ao epitélio escamoso, no segmento mais proximal do esôfago, entretanto a distribuição da metaplasia intestinal é focal e sua frequência é diretamente associada à extensão do segmento de Barrett (CROOKS & LICHTENSTEIN, 1996; NANDURKAR & TALLEY, 1999).

O epitélio colunar especializado tipo intestinal, que é patognomônico do EB, possui uma superfície viliforme e criptas que são semelhantes àquelas da mucosa intestinal (PAULL et al., 1976). As vilosidades revestidas por células caliciformes tipo intestinal e células colunares variam desde estruturas rudimentares até estruturas bem formadas. Pela microscopia eletrônica, essas células colunares não apresentam bordos em escova bem definidas, em contraste com as células absortivas maduras, e possuem grânulos secretórios de glicoproteínas no citoplasma apical, o que constitui um nítido contraste com as células absortivas normais da mucosa intestinal (THIER, 1970; LEVINE et al., 1989). O mapeamento por microscopia eletrônica revela variações nas características superficiais, no tamanho das células e nos aspectos das microvilosidades (ZWAS et al., 1986). Os grânulos de muco dentro das células colunares assemelham-se às células gástricas secretoras de muco, sugerindo que essas células podem ser precursoras do epitélio metaplásico do EB (LEVINE et al., 1989). As células colunares diferem das células da superfície gástrica normal, porque freqüentemente produzem, em variadas quantidades, muco que reage positivamente com o corante Alcian-blue pH 2.5 (HAGGITT, 1994). Foram demonstrados inúmeros tipos de mucinas: mucinas neutras (semelhantes àquelas da mucosa gástrica), mucinas não-sulfatadas ácidas (típicas do intestino delgado) e mucinas ácidas sulfatadas (encontradas habitualmente nas células colunares colônicas) (ZWAS et al., 1986; ROTHERY et al., 1986). A combinação da coloração com hematoxilina-eosina e o Alcian- blue a pH 2.5 é valiosa para a definição histológica da mucosa especializada do EB (Figuras 1 e 2, Anexo I). A célula caliciforme contém mucina ácida (sialomucina) que cora positivamente com o Alcian-blue e facilita o diagnóstico (WEINSTEIN & IPPOLITI, 1996). No entanto, quando se

aplica a coloração com Alcian-blue, pode-se observar células colunares tipo cárdicas que se assemelham às da superfície gástrica, corando-se positivamente, mas diferindo das células caliciformes que se coram mais intensamente e possuem uma configuração típica em “barril” e que não devem ser confundidas. (HAGGITT, 1994). WEINSTEIN & IPPOLITI (1996) classificaram essas células como “transicionais”, um tipo de célula metaplásica intermediária entre a célula colunar gástrica e a célula caliciforme (Quadro 1).

O epitélio metaplásico do EB é histologicamente idêntico à metaplasia gástrica intestinal do tipo incompleto (tipo II ou tipo III). Raramente, focos de metaplasia intestinal completa (tipo I) podem ser encontrados com o epitélio metaplásico do Barrett sendo reconhecidos pela sua superfície absorptiva e células de Paneth (HAGGITT, 1994).

Os outros tipos de epitélio descritos por PAULL et al. (1976) encontrados no “mosaico” do Barrett são o epitélio tipo fúndico e o juncional. O epitélio tipo fúndico assemelha-se à mucosa do fórnice e corpo gástrico, com superfície foveolar, sem vilosidades, revestidas por células secretoras de muco, sem células caliciformes. A mucosa tipo fúndica parece atrófica, com glândulas encurtadas e esparsas (HAGGITT, 1994).

O epitélio juncional assemelha-se à mucosa da cárdia, tendo superfície foveolar, com padrão viliforme rudimentar. Não se observam células principais, parietais ou de Paneth (HAGGITT, 1994).

**Quadro 1 - CÉLULAS MUCOSAS NA SUPERFÍCIE DO EPITÉLIO DO EB**

<b>Tipo Celular</b>	<b>Aspecto com Coloração HE</b>	<b>Coloração Alcian-blue</b>
Célula Caliciforme	Forma em "barril"	Positiva
Transicional	Colunar	Positiva
Gástrica	Colunar	Negativa

Fonte: WEINSTEIN & IPPOLITI, 1996

**1.6 DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO**

Tradicionalmente o diagnóstico de EB é sugerido endoscopicamente quando um epitélio mais avermelhado se introduz ao longo do esôfago na forma de projeções digitiformes, ilhotas ou em segmentos circunferenciais, com a junção escamocolunar deslocada cefalicamente (WEINSTEIN & IPPOLITI, 1996) (Figuras 3 e 4, Anexo I). O EB deve ser suspeitado quando a junção escamocolunar, ou linha Z, não coincide com a junção esofagogástrica (JEG). A estimativa da localização da JEG e outros marcos na endoscopia, entretanto, têm um elemento de subjetividade, especialmente em certas circunstâncias. A JEG em indivíduos normais é o ponto no qual o esôfago tubular se une com o estômago sacular. Contudo a junção escamocolunar nem sempre coincide com a JEG, é geralmente irregular e pode estar situada em qualquer lugar próximo à região do esfíncter esofágico inferior, isto é, nos 2-3 cm distais do esôfago (HAGGITT, 1994; NANDURKAR & TALLEY, 1999; PHILLIPS & WONG, 1996). O reconhecimento endoscópico da JEG é freqüentemente complicado pela presença de hérnia hiatal, um esfíncter esofágico inferior incompetente ou pela presença de esofagite coincidente. Nos casos com hérnia hiatal, a JEG é considerada como sendo a margem proximal das pregas



gástricas. Portanto, para suspeitar-se de EB, é necessário que haja uma alteração macroscópica durante a endoscopia, identificando-se uma zona de mucosa tipo colunar acima do início das pregas gástricas (Figura 5, Anexo II). A identificação adequada dos marcos anatômicos durante a endoscopia é fundamental, para que não se faça o diagnóstico de EB baseado em biópsias contendo metaplasia intestinal proveniente da junção esofagogástrica. Nesses casos a linha Z coincide com a junção esofagogástrica e as biópsias podem ter sido obtidas da cárdia e não do esôfago distal (NANDURKAR & TALLEY, 1999).

A endoscopia convencional não identifica a SIM e infelizmente sua distribuição é extremamente focal e, de fato, não é o tipo celular mais prevalente no “mosaico” do esôfago de Barrett (OFFNER et al., 1996). A prevalência da SIM parece estar diretamente associada com a extensão do segmento de Barrett (NANDURKAR & TALLEY, 1999). Segundo a literatura, a prevalência de SIM naqueles pacientes com epitélio colunar esofágico menor do que 1cm, entre 1-2 cm, entre 2-3 cm e maior 3cm é em torno de 18%, 36%, 38% e 93%, respectivamente (SPECHLER et al., 1995). No entanto, em trabalho recente de CSENDES et al. (2000), a histologia confirmou a presença de SIM em somente 68% dos casos com suspeita endoscópica de Barrett com segmento longo, tendo sido realizadas 6 biópsias aleatórias do epitélio colunar. HERLIHY et al. (1984), realizando uma média de 7 fragmentos por paciente, diagnosticaram SIM em 64% dos casos com suspeita endoscópica de Barrett de segmento longo. Na tentativa de melhorar a detecção da SIM, investigadores aumentaram o número de biópsias, porém o número ideal é ainda desconhecido (NANDURKAR & TALLEY, 1999). Tradicionalmente é sugerido o protocolo de Washington, que, para evitar falsos negativos, sugere

biópsias em 4 quadrantes a cada 2 cm, o que, conforme a extensão do segmento a ser biopsiado, prolonga extremamente o exame endoscópico e aumenta o seu custo (LEVINE et al., 1993).

O EB não deve ser confundido com ilhotas congênitas ou mucosa gástrica ectópica (*inlet patches*), encontradas, principalmente, no esôfago cervical em 10% dos indivíduos submetidos a endoscopia. Tem um padrão similar à mucosa gástrica embrionária e não está associada à metaplasia intestinal (JABBARI et al., 1985; VAN ASCHE et al., 1988).

### 1.7 DISPLASIA E ADENOCARCINOMA

A grande importância do EB é que é uma desordem que predispõe ao adenocarcinoma esofágico (HAGGITT, 1994). No mundo inteiro, descreve-se que entre 80 e 90% dos cânceres esofágicos são carcinomas escamosos e aproximadamente 6% são adenocarcinomas (BARROS et al., 1999; RIDDELL, 1996; SUZUKI & NAGAYO, 1980). Contudo, a incidência de adenocarcinoma está aumentando e, em muitos centros na América do Norte e Europa, a incidência de adenocarcinoma do esôfago inferior está superando o carcinoma escamoso (RIDDELL, 1996). Nas últimas duas décadas, o adenocarcinoma esofágico foi a neoplasia que mais aumentou em frequência nos EUA quando comparada a outros tumores (BLOT et al., 1991; PERA et al., 1993). Em uma recente revisão baseada nos laudos de endoscopia alta realizados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a prevalência de adenocarcinoma esofágico e da junção esofagogástrica na última década foi de 15%, o que é maior do que o relatado anteriormente em 2 séries

brasileiras publicadas. Esse dado, no entanto, é muito inferior aos descritos na literatura norte-americana recente (BARROS et al., 1999; HESKETH et al., 1989).

O risco de câncer está limitado a pacientes com SIM e os grupos de maior risco incluem homens brancos, idosos e os portadores de displasia, especialmente as de alto grau (HAMILTON & SMITH, 1987; MIROS et al., 1991).

A prevalência relatada de adenocarcinoma em EB aproxima-se de 10%, isto é, no momento do diagnóstico inicial do EB aproximadamente 10% dos pacientes terão adenocarcinoma (HAGGITT, 1994; HAGGITT et al., 1978). Em vários estudos retrospectivos e prospectivos de pacientes em “Barrett longo”, a incidência de adenocarcinoma, isto é, casos novo/ano na população com EB, variou de 1 em 52 até 1 em 441 pacientes/ano de observação, com média estimada de 1 por 125 pacientes/ano (o que representa 30-40 vezes mais do que a encontrada na população geral) ou uma incidência anual de 0.8% (BLOT et al., 1991). Recentemente DREWITZ et al. (1997), determinaram, prospectivamente, a incidência de adenocarcinoma em 177 pacientes com EB durante um acompanhamento médio de 4.8 anos. Adenocarcinoma foi identificado em 4 pacientes, uma incidência que corresponde a 1/208 pacientes/ano de acompanhamento. Apesar desse risco aumentado de adenocarcinoma, a maioria dos pacientes com EB morrem por várias outras causas não associadas ao EB (VAN DER BURGH et al., 1996).

Segmentos longos de EB são mais propensos a desenvolver adenocarcinoma, pois o risco é proporcional à extensão da metaplasia intestinal. No entanto segmentos curtos (<3cm) com metaplasia intestinal também podem levar ao desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico (SCHNELL et al., 1992). Em um

estudo feito por SHARMA et al. (1997), a frequência encontrada de adenocarcinoma no “Barrett curto” foi de 3.1% em um acompanhamento médio por 3 anos. Já no estudo de WESTON et al. (1997), com apenas 1.5 anos de acompanhamento, a frequência de novos casos de adenocarcinoma em pacientes com “Barrett longo” foi de 3.5%, mas 0% nos com “Barrett curto”. Contudo o fato da maior prevalência de segmentos curtos na população (em torno de 3:1) faz com que casos de adenocarcinoma neste subgrupo sejam esperados (CSENDES et al., 2000; SHARMA et al., 1998; SPECHLER & GOYAL, 1996). De fato, 38% dos pacientes que desenvolvem adenocarcinoma esofágico têm epitélio metaplásico menor do que 3 cm de extensão (KRUSE et al., 1993).

Especula-se que o câncer ocorra no EB através de uma seqüência gradativa de eventos iniciados pelo RGE prolongado em desenvolvimento seqüencial da metaplasia, displasia e finalmente do adenocarcinoma. Estudos retrospectivos baseados em espécimes de esofagectomia de pacientes com EB mostrou, consistentemente, o achado de displasia adjacente à área de carcinoma suportando a seqüência displasia-adenocarcinoma (LEVINE et al., 1993; McARDLE et al., 1992). Displasia de alto grau é encontrada em mucosa adjacente ao adenocarcinoma em até 50-100% dos casos (SPECHLER, 1996). Portanto, a displasia oferece o potencial para identificar e tratar pacientes com risco para desenvolver esse tipo de câncer (HAGGITT, 1994). Estima-se, de uma maneira geral, que o período entre o início da displasia e o desenvolvimento de carcinoma varia entre 1.5 e 10 anos (HAGGITT, 1994).

Displasia é definida como o epitélio neoplásico que permanece confinado na membrana basal da ~~glândula~~ da qual surge (HAGGITT, 1994). Tanto a displasia

do epitélio

como o câncer podem ocorrer em uma mucosa aparentemente normal à inspeção endoscópica. A displasia no EB pode ser classificada em “baixo grau” ou em “alto grau”. No primeiro tipo, a displasia de baixo grau, a arquitetura glandular tende a estar preservada e a distorção, se presente, é leve. Os núcleos são alargados e hiper Cromáticos. As alterações nucleares ocorrem particularmente próximas às bases das criptas, mas figuras mitóticas podem estar presentes na porção superior da cripta. As células caliciformes e células colunares mucosas estão geralmente diminuídas ou ausentes. No segundo tipo, a displasia de alto grau, a distorção da arquitetura da cripta é intensa e composta por ramificação lateral, com uma configuração viliforme da superfície mucosa. (Anormalidades nucleares estão presentes assim como na displasia de baixo grau, mas atingindo a superfície luminal das criptas.) Pode haver perda da polaridade nuclear e o núcleo freqüentemente varia em tamanho, forma e características de coloração. Células caliciformes e colunares mucosas estão geralmente ausentes e as anormalidades claramente estendem-se até a superfície da mucosa. Deve-se atentar para o fato de que as glândulas metaplásicas no EB mostram consistentemente uma atipia nuclear contrastando com o epitélio colunar normal. Essa atipia envolve um alargamento nuclear, hiper Cromatismo e proeminência dos nucléolos. Tais anormalidades leves podem ser confundidas com displasia, mas são geralmente distinguíveis, porque são confinadas à porção inferior das glândulas, enquanto a porção superior mostra menor anormalidade ou é normal. Assim, o diagnóstico de displasia deve ser feito com cautela, quando as alterações não envolvem a superfície da mucosa (HAGGITT, 1994; LEWIN, 1998). Outro ponto importante é que a diferenciação entre hiperplasia reativa ou regenerativa causada pela inflamação ou ulceração e displasia é difícil e, às vezes, impossível. Espécimes

de biópsias obtidos em mucosa inflamatória em borda de úlcera podem não ser distinguíveis das displasias. Nesses casos, quando há dúvidas sobre o significado das anormalidades epiteliais em espécimes de biópsia, o diagnóstico “indefinido para displasia” deve ser emitido. Se apenas a inflamação estiver presente, a repetição da biópsia após terapia anti-refluxo bem sucedida irá mostrar resolução destas anormalidades e excluirá a hipótese de displasia (LEWIN, 1998).

### **1.8 CROMOENDOSCOPIA**

A acurácia diagnóstica e a estimativa da extensão do EB por inspeção visual durante a endoscopia é notoriamente imprecisa, com uma sensibilidade inferior a 60% e com falsos positivos superiores a 30% (CANTO et al., 1996a). Mesmo com vários espécimes de biópsia obtidos durante a endoscopia, a incidência do EB pode ser subestimada devido a erro amostral, pois sabe-se que a metaplasia intestinal é focal, especialmente nos segmentos curtos. Recentemente, ressurgiu o interesse pela cromoendoscopia ou coloração tecidual que é, na verdade, uma técnica antiga, usada há décadas. Envolve a aplicação tópica de um corante para melhor definir a localização, caracterização ou diagnóstico de patologias da mucosa (FENNERTY, 1994). É um útil auxiliar na endoscopia, pois permite contraste visual entre áreas coradas e não-coradas e direcionamento de biópsias baseado em uma reação específica entre corante e mucosa ou no aumento da superfície morfológicamente alterada (CANTO, 1999a). Recentemente, vários estudos têm utilizado a cromoendoscopia como técnica endoscópica para melhorar a acurácia diagnóstica de algumas patologias, como no câncer epidermóide precoce esofágico, na doença celíaca, na metaplasia gástrica do duodeno, no EB, nas lesões planas

colônicas e também em terapêuticas endoscópicas como mucossectomias, terapia fotodinâmica e outras (CANTO, 1999a; FAGUNDES et al., 1999; FREITAG et al., 1999).

A cromoendoscopia requer um equipamento mínimo, além do corante, consistindo em um cateter especial, necessário para borrifar o contraste na mucosa do órgão estudado. Suas vantagens advêm da simplicidade da técnica, dos seus baixos custos, da boa tolerância pelos pacientes e pela raridade de efeitos colaterais. O domínio dessa técnica endoscópica requer um período de aprendizado, mas a proeficiência em cromoendoscopia é obtida após, relativamente, poucos exames. A maioria das técnicas de cromoendoscopia aumenta a duração do procedimento endoscópico em apenas alguns minutos (SHIM, 1999).

Os vários agentes usados como corantes para a cromoendoscopia são categorizados de acordo com a forma como realçam as lesões no momento de sua utilização: (1) por contraste, (2) por coloração, ou (3) por reação. O corante por contraste acentua irregularidades da mucosa, por se depositar nas suas depressões, como o índigo-carmim. O corante por coloração, também chamado vital ou absorvivo, é absorvido pela célula epitelial, como o azul de metileno. O corante por reação, quando aplicado na superfície mucosa, reage com alguns dos constituintes da célula epitelial ou com alguma substância por ela secretada, como o lugol, azul-de toluidina e vermelho congo (FAGUNDES & BARROS, 2000).

No EB quatro corantes têm sido usados para aumentar a acurácia diagnóstica durante a endoscopia: lugol, azul de toluidina, índigo- carmim e mais recentemente o azul de metileno (CANTO, 1999b) (Quadro 2).

**Quadro 2 – CORANTES USADOS NO EB**

<b>Tipo de Corante</b>	<b>O que é corado?</b>	<b>O que não é corado?</b>	<b>Uso Clínico</b>
<b>Lugol</b>	Glicogênio do epitélio escamoso normal	Mucosa escamosa inflamada, displásica ou maligna e mucosa colunar	Câncer epidermóide precoce esofágico, esofagite de refluxo, EB
<b>Azul de Metileno</b>	Células tipo intestinal	Mucosa escamosa e gástrica	Metaplasia intestinal gástrica, EB
<b>Azul de Toluidina</b>	Núcleo da célula colunar (gástrica e tipo intestinal)	Mucosa escamosa	Câncer epidermóide esofágico, EB
<b>Índigo-Carmin (combinado com magnificação)</b>	Relevo mucoso (deposita-se nas projeções mucosas)	Não-aplicável	Irregularidades de mucosa no esôfago (EB) e cólon (tumores planos)

Fonte: CANTO, 1999b

### 1.8.1 Lugol

O lugol, uma solução iodada com concentração variando entre 1.5 – 4%, reage com o glicogênio celular deixando a mucosa escamosa normal com coloração marrom. Células inflamadas, displásicas ou malignas não são coradas. É tradicionalmente usado no rastreamento do carcinoma epidermóide precoce do esôfago, particularmente em áreas endêmicas como Japão, China e sul do Brasil (CANTO, 1999b; FAGUNDES et al., 1999; FREITAG et al., 1999). Também é usado em pacientes com câncer da cabeça e pescoço para detectar tumores esofágicos sincrônicos (OKUMURA et al., 1993). Da mesma forma, não cora epitélios não-escamosos, como o colunar, pois o glicogênio não está presente neste epitélio. WOOLF et al. (1989) utilizaram a solução de lugol no EB para salientar o



epitélio colunar metaplásico, que permanece avermelhado ou não-corado, da mucosa escamosa que se cora de marrom escuro. Esse autor avaliou 11 pacientes com diagnóstico de EB e 12 controles e obteve uma sensibilidade, especificidade e acurácia para diagnóstico endoscópico do EB com lugol de 89%, 93% e 91%, respectivamente. É importante salientar que nesse estudo a simples presença do epitélio com aspecto colunar no esôfago era suficiente para o diagnóstico de EB, independentemente da identificação de metaplasia intestinal à histologia. Portanto, o lugol não selecionou o tipo celular patognomônico do EB, mas somente aumentou o contraste entre o epitélio escamoso e o colunar. Da mesma forma KREVSKY et al. (1997) demonstraram que a solução de lugol melhorou significativamente a demarcação entre o epitélio metaplásico do Barrett e o epitélio nativo escamoso do esôfago (FENNERTY, 1998).

### **1.8.2 Azul de Toluidina**

O azul de toluidina cora o núcleo celular por reação com o DNA. É usado para identificar tecidos malignos que tenham um aumento da síntese de DNA e uma elevada relação núcleo-citoplasma (CHOBANIAN et al., 1987; HERLIN et al., 1983). Tem sido usado em solução aquosa 1-2%, para corar lesões orofaríngeas e esofágicas. Áreas neoplásicas tendem a corar-se com azul escuro (CANTO, 1999a). Foi também usado no EB para corar o epitélio colunar por CHOBANIAN et al. (1987) e evidenciou uma sensibilidade e especificidade de 98% e 80%, respectivamente, para o diagnóstico do EB, mas da mesma forma que o lugol não discriminaria os diferentes epitélios metaplásicos no esôfago.

### 1.8.3 Índigo-Carmim

Índigo-carmim é um corante chamado “de contraste”, pois não é absorvido pelas células, apenas salienta discretas anormalidades da mucosa. Tem sido usado por alguns autores, em combinação com endoscopia de alta magnificação, para diagnosticar o aspecto viliforme do EB. STEVENS et al. (1994), usaram índigo-carmim a 0.1% nas áreas suspeitas de EB seguido pelo exame com magnificação de 10x a 35x. Visualizou o epitélio de Barrett como uma superfície levemente elevada de padrão viliforme (similar à mucosa do intestino delgado). Esse aspecto correlacionou-se com a presença de metaplasia intestinal especializada nos espécimes de biópsia, tornando-se um útil auxiliar na identificação do epitélio de Barrett, especialmente no “Barrett curto”. No entanto o custo da endoscopia com magnificação de imagem acaba por limitar o seu uso, ficando restrita aos grandes centros.

### 1.8.4 Azul de metileno

O azul de metileno (AM) é um corante vital captado por tecidos absorptivos tais como a mucosa do intestino delgado e do cólon. Não cora epitélios não-absorptivos como as mucosas escamosa esofágica ou colunar gástrica. A técnica da coloração com AM foi originalmente descrita por investigadores japoneses para a detecção da metaplasia intestinal gástrica no diagnóstico do câncer gástrico precoce (CANTO, 1999a; IDA et al., 1975). FENNERTY et al., em 1992, modificaram a técnica japonesa e utilizaram n-acetilcisteína ao invés da substância *pronasa* como agente mucolítico na remoção do muco superficial imediatamente antes da aplicação do AM e obteve uma sensibilidade e especificidade de 94% e 97% na detecção da

metaplasia intestinal antral. A similaridade entre o epitélio colunar especializado do EB e a metaplasia intestinal incompleta do estômago levou ao uso do AM para corar, seletivamente, o epitélio colunar especializado do EB. Usando essa base teórica, o AM foi avaliado por CANTO et al. (1996a), em um estudo piloto envolvendo 14 pacientes com EB e 12 controles. Nesse estudo o AM selecionou a metaplasia intestinal no EB com grande acurácia e sem efeitos colaterais. Essa autora obteve uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de 95%, 97%, 98% e 92%, respectivamente. A acurácia total foi de 95%. Interessantemente, a coloração com AM diagnosticou corretamente o epitélio colunar especializado em 5 de 12 controles, que antes não haviam recebido o diagnóstico de Barrett, todos com segmentos curtos. CANTO et al. (1996a) propuseram que a biópsia direcionada pelo AM seria um método acurado para detectar a presença de metaplasia intestinal em pacientes com segmentos curtos de EB. Também evidenciaram que o risco de displasia em espécimes corados era maior dos que nos não-corados (*odds ratio* 17.7,  $p=0.0004$ ). A técnica usada foi a instilação de AM 0.5% precedida por n-acetilcisteína a 10%. O excesso de corante foi removido com água. Coloração positiva foi definida como a presença de uma mucosa azulada que persistia após a irrigação com água (Figura 6, Anexo II).

Outros estudos, publicados como *abstracts*, não reproduziram esses excelentes resultados iniciais com o AM para selecionar a metaplasia intestinal do EB. GANGAROSA et al. (1998) usaram a coloração com AM em 8 pacientes com EB e displasia leve em biópsias prévias. Obtiveram uma sensibilidade e especificidade para a detecção da metaplasia intestinal de 71% e 70%,

respectivamente. JOBSON et al. (1999) obtiveram um baixo valor preditivo da coloração com AM na detecção da metaplasia intestinal no EB.

Seguiram-se outros estudos sempre do mesmo grupo de Cleveland com CANTO et al. (1996b), agora avaliando as características de coloração com AM no EB displásico e neoplásico. Um experimento em paralelo “in vivo” e “ex-vivo” envolveu 551 fragmentos de biópsia de 47 pacientes e 48 cortes de 5 espécimes cirúrgicos. A intensidade da coloração com o AM estava inversamente associada com o grau de displasia: 92% das biópsias endoscópicas com displasia de alto grau ou câncer não eram coradas com AM ou eram muito fracamente coradas. Além disso a presença de marcada heterogeneidade na coloração estava presente em todos os pacientes com displasia acentuada ou adenocarcinoma. Os autores concluíram que o aumento da heterogeneidade e a diminuição da intensidade de coloração do AM é um significativo fator preditivo, independente de displasia de alto grau ou câncer e auxilia no direcionamento das biópsias. Especula-se que o AM seja absorvido através da membrana celular pelo citoplasma, mas o seu exato mecanismo de absorção no interior da célula não é sabido e uma possível explicação para a menor reatividade celular nos casos de EB com displasia de alto grau é que, com a perda da diferenciação celular, ocorreria uma diminuição do volume relativo do citoplasma (aumento da relação núcleo/citoplasma) e com isso perda da capacidade absorptiva pela mucosa do corante (CANTO et al., 1999b). A razão para essa diferença nos resultados entre o estudo piloto inicial e essa última publicação dever-se-ia ao fato de o estudo inicial conter apenas casos de displasias de baixo grau em mucosa que ainda manteria a capacidade de absorção do AM.

A sensibilidade e especificidade da coloração com o AM são significativamente afetadas pela presença de úlceras e esofagite, pois o corante ou liga-se não especificamente ao exsudato ou não cora áreas desnudadas de epitélio. Por isso, a cromoendoscopia com AM é indicada na ausência de esofagite endoscopicamente suspeita. (CANTO et al., 1999b).

Um outro estudo mais recente, dessa mesma autora, avaliou o potencial do AM para direcionar os sítios de biópsia durante a vigilância endoscópica do EB (CANTO et al., 2000). A autora estudou 43 pacientes com EB com biópsias prévias contendo metaplasia intestinal e colheu novas biópsias aleatoriamente em 4 quadrantes a cada 2 cm e nas áreas coradas pelo AM de uma maneira randomizada. Concluiu que biópsias direcionadas pelo AM levavam à identificação de uma proporção maior (2 x mais) de áreas com metaplasia intestinal quando comparadas com amostras aleatórias ( $p=0.0006$ ). Isso foi mais evidente em pacientes com Barrett com “segmento limitado” (definido como extensão entre 3 e 6cm) (94% versus 54%) e nos casos com Barrett de segmento longo (extensão > 6cm) (92% versus 72%). A diferença nos casos de Barrett com segmentos curtos (extensão < 3cm) não foi significativa. A despeito de menor número de biópsias por pacientes, as direcionadas pelo AM diagnosticaram significativamente mais displasia ou câncer (12% versus 6%). O custo estimado para o diagnóstico de câncer usando biópsias com AM foi 50% menor do que o custo com biópsias aleatórias, considerando-se o grande número de biópsias requeridas sem o direcionamento por corante.

WO et al. (2000), em estudo com desenho semelhante ao de CANTO (2000), avaliaram o potencial de biópsias dirigidas pelo AM versus biópsias aleatórias em 32 pacientes com diagnóstico de EB. Concluíram que biopsiar somente

áreas coradas pelo AM não é adequado, especialmente no Barrett de segmento curto, pois em 63% desses pacientes o AM não diagnosticou a metaplasia intestinal. Um outro estudo de GOSSNER et al. (2000) realizando biópsias somente de áreas não-coradas ou menos intensamente coradas pelo AM concluiu que, para o diagnóstico de displasia e câncer, as biópsias dirigidas às áreas não-coradas seriam mais sensíveis e específicas do que as biópsias aleatórias, necessitando de menor número de biópsias.

O AM também tem sido usado para melhorar o diagnóstico da metaplasia intestinal na cárdia. MORALES et al. (1998), obtiveram 4 espécimes aleatórios de biópsia seguidos por outros 4 espécimes após a coloração com AM. A sensibilidade para detectar a metaplasia intestinal na cárdia pelas biópsias direcionadas pelo AM foi 67% versus 38% para as biópsias aleatórias (*odds ratio* 3.0).

O custo da cromoendoscopia com AM é muito inferior, particularmente, quando comparado com o custo dos agressivos protocolos de biópsia endoscópica, das técnicas com endoscopia com magnificação de imagem ou fluorescência e especialmente com o custo do tratamento do câncer esofágico avançado. Em um dos trabalhos de CANTO et al. (2000), o custo estimado da endoscopia com biópsia guiada pelo AM em 43 pacientes com EB seria reduzido em \$ 7000 devido ao menor número de biópsias obtido com essa técnica.

Portanto, se a cromoendoscopia com AM realmente identificar segmentos com SIM, assim como segmentos displásicos, poderemos aumentar significativamente a acurácia endoscópica no diagnóstico do EB, diminuindo o número de biópsias e aumentando a efetividade da vigilância endoscópica, identificando subgrupos de alto risco.

O real benefício do azul de metileno para direcionar biópsias no EB ainda não está estabelecido até o momento. Resultados divergentes têm sido relatados na literatura em diferentes centros.

## **2 OBJETIVO**

Avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da cromoendoscopia com azul de metileno na detecção da metaplasia intestinal especializada e displasia em pacientes com Esôfago de Barrett Longo e Curto.



### **3 DELINEAMENTO**

Estudo transversal em pacientes com Esôfago de Barrett.

*Pacientes*

## **4 MATERIAIS E MÉTODO**

No período de abril de 1997 a abril de 1999, foram estudados 30 pacientes com diagnóstico já estabelecido de EB (SIM em biópsias prévias) que foram submetidos a vigilância endoscópica na Unidade de Endoscopia do Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Pacientes com algum dos critérios abaixo foram excluídos do estudo:

- a) história de ressecção esofágica prévia;
- b) existência de contra-indicação para a realização de biópsias endoscópicas, tais como história de coagulopatia e/ou presença de varizes esofágicas;
- c) pacientes com sinais de esofagite durante a endoscopia;
- d) pacientes que não assinaram o termo de consentimento informado.

### **4.1 TÉCNICA ENDOSCÓPICA**

Todos os pacientes foram submetidos a endoscopia digestiva alta convencional seguida pela cromoendoscopia com AM 0.5% da mucosa esofágica.

Após anestesia orofaríngea com lidocaina spray e sedação com midazolam EV (0.07mg/Kg), o exame endoscópico de rotina foi realizado usando-se aparelho videoendoscópio Pentax canal simples (EG 2901 ou EG 3400). As imagens selecionadas foram armazenadas em disquetes. Os endoscopistas mediram os marcos

anatômicos: junção escamocolunar, impressão diafragmática e final das pregas gástricas (consideradas como a junção esofagogastrica) em centímetros a partir dos incisivos da arcada dentária superior (ADS). Foi considerada suspeita endoscópica de EB quando a junção escamocolunar situava-se acima do final das pregas gástricas, independentemente da extensão. A extensão do EB foi estimada subtraindo-se a distância medida entre a junção esofagogastrica e a junção escamocolunar. O tipo de EB, se circunferencial, projeções digitiformes ou “ilhotas”, foi anotado. Pacientes foram categorizados em dois grupos de acordo com a extensão do EB: “Barrett curto” se a mucosa tipo colunar envolvia 3 cm ou menos do esôfago e “Barrett longo” se o envolvimento era maior do que 3 cm.

Uma solução de n-acetilcisteína a 10% (Fluimicil - Laboratório Zambon) foi instilada no esôfago, na área suspeita de Barrett, com cateter “borrifador” (PW-5L Olympus) para remover o muco superficial. O volume de n-acetilcisteína usado variou de acordo com a extensão do epitélio colunar. Imediatamente após, a solução de AM a 0.5% foi instilada no esôfago com volume variando entre 5 e 20 ml. Um minuto após, o excesso de corante foi removido suavemente com jato de água através de seringa de 50 ml, com um volume máximo que não ultrapassou 100ml.

Foi considerada área corada quando a mesma persistia intensamente azulada após a lavagem com água. Se houvesse predomínio da coloração rósea inicial, a área era considerada não-corada.

Após a coloração com AM, o padrão da mucosa corada foi classificado de acordo com o trabalho de CANTO (1996a): “padrão difuso” se 75% do epitélio colunar róseo tornou-se predominantemente azulado ou “padrão não-difuso” se menos que 75% da superfície com epitélio colunar tornou-se corada. Dependendo da

extensão do epitélio colunar, 3 a 5 biópsias de áreas corada e não-coradas foram obtidas, usando-se o fórceps jumbo (Olympus) numa progressão caudo-cefálica, isto é, iniciando-se na junção esofagogastrica e progredindo-se proximalmente (CANTO et al., 1996a).

Todos os exames endoscópicos foram realizados sempre pelos mesmos dois endoscopistas (HB e SB).

#### **4.2 HISTOLOGIA**

Os espécimes de biópsia foram estendidos manualmente e colocados em papel filtro, sendo imediatamente fixados em solução de formalina zincada a 10%, rotineiramente processados e embebidos em parafina. Foram corados com hematoxilina-eosina e Alcian-blue 2.5. Cada conjunto de biópsias de áreas coradas e não-coradas foi analisado quanto ao tipo de epitélio presente, se fúndico, juncional ou metaplasia intestinal especializada assim como a presença de displasia. O espécime de biópsia foi considerado **positivo** na presença de padrão de superfície viliforme típica com células caliciformes características do epitélio colunar especializado tipo intestinal e **negativo** na sua ausência.

Todos os espécimes foram examinados independentemente por dois patologistas. Os mesmos desconheciam os resultados endoscópicos, padrão de coloração com AM, localização específica da biópsia, outros diagnósticos patológicos ou achados patológicos prévios. Durante o preparo com a parafina, corte e coloração do espécime de biópsia, o AM era removido e a sua coloração não era visualizada após a hematoxilina-eosina e Alcian-blue. Os patologistas graduaram as



## 5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram calculadas medidas de desempenho para a cromoendoscopia com azul de metileno no diagnóstico da SIM do EB, incluindo sensibilidade, especificidade, valores de predição (positivo e negativo) e acurácia, com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. O cálculo dos intervalos de confiança foi baseado na distribuição binomial. Adicionalmente, essas medidas de desempenho foram analisadas de forma estratificada considerando a extensão do EB (longo versus curto). Dessa forma calculamos o *Odds Ratio* e o intervalo de confiança em cada uma dessas situações e comparamos as proporções através do teste de  $\chi^2$  com correção de Yates. O nível de significância adotado foi de  $\alpha = 0.05$ . Os dados foram analisados com o auxílio de EPI INFO versão 6 e PEPI versão 3.

$p$  = grau de compatibilidade de dados da amostra c/ a hipótese nul.

$\chi^2$  = teste estatístico que pode testar a significância em variáveis categóricas  
Yates  $n > 25$

## **6 RESULTADOS**

### **6.1 PACIENTES**

Foram analisados 30 pacientes cuja histologia confirmou o diagnóstico de EB, pela presença de SIM nos espécimes de biópsia.

A média de idade dos pacientes foi de 61 anos (42-83anos), sendo 11 do sexo masculino (36.7%) e 19 do sexo feminino (63.3%), sendo a relação masculino/feminino no Barrett curto de 3:1 e no Barrett longo de 1:8.

Dezoito pacientes apresentaram Barrett longo (média 8.6 cm e variação 5-14 cm) e doze, Barrett curto (média 1.7 cm e variação 1-2cm). A extensão média do epitélio colunar nos 30 pacientes foi de 5.8 cm (variação 1-14 cm).

A apresentação endoscópica ocorreu apenas na forma de projeções digitiformes e áreas circunferenciais. Nenhum paciente apresentou “ilhotas” de epitélio colunar nesta amostra (Tabela 1).

**Tabela 1 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES (n=30)**

Variável	Valor
Média de Idade - anos	61
Sexo Masculino n (%)	11 (36.7)
Sexo Feminino n (%)	19 (63.3)
Barrett Longo n (%)	18 (60)
Extensão média (cm)	8.6
Barrett Curto n (%)	12 (40)
Extensão média (cm)	1.7
Aspecto Endoscópico	
Circunferencial n (%)	20 (67)
Projeções digitiformes n (%)	10 (33)

## 6.2 PADRÃO DE COLORAÇÃO À CROMOENDOSCOPIA COM AM

A quantidade de mucolítico e de AM variou de acordo com a extensão do epitélio colunar, a média foi 8 e 10 ml, respectivamente. O volume médio de água utilizado na remoção do excesso de corante foi de 50 ml.

O padrão de coloração com o AM foi considerado difuso em 9 casos (30%), não-difuso em 18 (60%) e não-corado em 3 (10%). Entre os pacientes com “Barrett longo”, 5 apresentaram padrão difuso (27.8%), 12 padrão não-difuso (66.7%) e 1 não-corado (5.6%). Entre os pacientes com “Barrett curto”, 4 apresentaram padrão difuso (33.3%), 6 padrão não-difuso (50%) e 2 não-corados (16.7%) (Figuras 7 e 8, Anexo III). Portanto, não houve diferença entre o padrão de



coloração e a extensão do EB, sendo que a maioria, tanto com “Barrett longo” ou “curto”, apresentou padrão-não difuso (60%) (Tabela 2).

**Tabela 2- PADRÃO DA CROMOENDOSCOPIA COM AM**

	<b>Padrão Não-difuso n (%)</b>	<b>Padrão Difuso n (%)</b>	<b>Não- Corado n (%)</b>	<b>Nº Pacientes n (%)</b>
<b>Extensão do EB</b>				
Curto	6 (50%)	4 (33.5%)	2 (16.7%)	12 (40%)
Longo	12 (66.7%)	5 (27.5%)	1 (5.6%)	18 (60%)
Total	18 (60%)	9 (30%)	3 (10%)	30 (100%)

### 6.3 ACURÁCIA

Um total de 292 fragmentos de biópsias, 203 de áreas coradas e 89 de áreas não-coradas, foram obtidos em 30 pacientes (média de 9.7 fragmentos por paciente) durante 30 procedimentos endoscópicos. Usando-se a histologia como padrão-ouro, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo para detecção da SIM, usando-se AM, foi de 72%, 46%, 22% e 89%. A acurácia total foi de 68%.

O *odds ratio* para SIM em fragmentos corados foi de 2.27 (IC 95% 1,11 – 4,61).

A concordância entre os patologistas para o diagnóstico de SIM foi de 100%.

A Tabela 3 sumariza a distribuição dos achados da cromoendoscopia e histologia em 292 fragmentos de biópsias em 30 pacientes.

**Tabela 3 - CROMOENDOSCOPIA COM AM E DETECÇÃO DA SIM**

	SIM (+)	SIM (-)	Total n°
AM (+)	180	23	203
AM (-)	69	20	89
<b>Total</b>	249	43	292

Sensibilidade: 72% ( IC 95% 66.3 – 77.7)

Especificidade: 46% (IC 95% 31.2 – 62.3)

Valor Preditivo Negativo: 22% (IC 95% 14.3 – 32.5)

Valor Preditivo Positivo: 89% (IC 95% 83.5 – 92.6)

Ao analisarmos, separadamente, os 187 fragmentos obtidos em pacientes com “Barrett longo”(média de 10.3 fragmentos por paciente) (Tabela 4) e os 105 fragmentos obtidos em pacientes com “Barrett curto”(média de 8.7 fragmentos por paciente ) (Tabela 5) os seguintes resultados foram obtidos:

A sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo para os pacientes com “Barrett longo” (18 casos) e “Barrett curto” (12 casos) foram, respectivamente: 77% vs 63% (p=0.033), 79% vs 21% (p<0.001), 28% vs 14% (p=0.219) e 97% vs 73% (p<0.001) (Tabela 6); o risco de SIM em fragmentos corados, *odds ratio*, no “Barrett longo” foi 12.40 (IC 95% 3.6 - 47.3) e no “Barrett curto” foi 0.45 (IC 95% 0.13 – 1.45).

Tabela 4 - AM E DETECÇÃO DA SIM NO "BARRETT LONGO"

	SIM (+)	SIM (-)	Total nº
AM (+)	129	04	133
AM (-)	39	15	54
<b>Total</b>	<b>168</b>	<b>19</b>	<b>187</b>

Sensibilidade: 77% (IC 95% 69.7 – 82.9)

Especificidade: 79% (IC 95% 54.4 – 93.9)

Valor Preditivo Negativo: 28% (IC 95% 16.5 – 41.6)

Valor Preditivo Positivo: 97% (IC 95% 92.5 – 99)

Acurácia 77%

Tabela 5 - AM E DETECÇÃO DA SIM NO "BARRETT CURTO"

	SIM (+)	SIM (-)	Total nº
AM (+)	51	19	70
AM (-)	30	05	35
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>24</b>	<b>105</b>

Sensibilidade: 63% (IC 95% 51.5 – 73.4)

Especificidade: 21% (IC 95% 7.1 – 42.1)

Valor Preditivo Negativo: 14% (IC 95% 4.8 – 30.2)

Valor Preditivo Positivo: 73% (IC 95% 61 – 82.8)

Acurácia 53%

**Tabela 6 – COMPARAÇÃO ENTRE “BARRETT LONGO” E “CURTO”**

	<b>Barrett Longo</b>	<b>Barrett Curto</b>	<b>p</b>
Sensibilidade (%)	77	63	0.033
Especificidade (%)	79	21	< 0.001
Valor Preditivo Negativo (%)	28	14	0.219
Valor Preditivo Positivo (%)	97	72	< 0.001

#### **6.4 REPRODUTIBILIDADE**

A reprodutibilidade do método foi testada em 5 pacientes, repetindo-se a endoscopia após um período de 2 a 4 meses. Em 3 pacientes, o mesmo padrão de coloração foi observado nos dois exames e, em 2 pacientes, o padrão de coloração não foi reproduzido (Tabela 7).

**Tabela 7 – REPRODUTIBILIDADE DO PADRÃO DE COLORAÇÃO**

	<b>Exame 1</b>	<b>Exame 2</b>
<b>Caso 1 (Segmento Longo)</b>	Padrão difuso	Padrão difuso
<b>Caso 2 (Segmento Longo)</b>	Padrão não-difuso	Padrão não-difuso
<b>Caso 3 (Segmento Longo)</b>	Padrão não-difuso	Padrão não-difuso
<b>Caso 4 (Segmento Longo)</b>	Não corado	Padrão difuso
<b>Caso 5 (Segmento Curto)</b>	Padrão não-difuso	Padrão difuso

### 6.5 DISPLASIA

A avaliação quanto à displasia foi considerada indefinida em 4 (13.3%) pacientes (3 com Barrett longo e 1 com Barrett curto) em um total de 20 fragmentos (6.84% dos espécimes), todos corados com azul de metileno. Displasia de baixo grau foi evidenciada em 3 (10%) pacientes com Barrett longo em um total de 15 fragmentos (5.13% dos espécimes), todos também corados com AM (Tabela 8). Não foi encontrada displasia nos espécimes não-corados. Da mesma forma, não se diagnosticou displasia de alto grau em nenhum dos espécimes.

Em um paciente foi diagnosticado adenocarcinoma no Esôfago de Barrett, também em área corada e endoscopicamente alterada, com irregularidade da mucosa.

**Tabela 8 - AM e DISPLASIA DE BAIXO GRAU**

	Displasia (+)	Displasia (-)	Total nº
AM (+)	15	07	21
AM (-)	0	10	10
Total	15	17	32

Considerando os espécimes com displasia indefinida e de baixo grau simultaneamente, obtivemos 35 fragmentos com displasia (11.9%) (Tabela 9). Devido ao pequeno número da amostra, com uma “casela” contendo “0”, não foi realizado teste estatístico.

**Tabela 9 - AM E DISPLASIA INDEFINIDA E DE BAIXO GRAU**

	<b>Displasia (+)</b>	<b>Displasia (-)</b>	<b>Total</b>
AM (+)	35	15	50
AM (-)	0	13	13
Total	35	28	63

### **6.6 EFEITOS ADVERSOS E CUSTOS**

Não houve efeitos adversos relacionados ao procedimento endoscópico ou ao uso do AM. O custo do corante foi de R\$ 0.50 centavos por paciente e da n-acetilcisteína R\$ 2.0 por paciente. O período de tempo para a técnica com AM foi, em média, menor que 5 min.

## 7 DISCUSSÃO

Vários autores têm estudado a utilização de corantes para aumentar a acurácia no diagnóstico endoscópico do EB. O corante AM é tradicionalmente usado para detectar metaplasia intestinal no antro gástrico para o diagnóstico do adenocarcinoma precoce (IDA et al., 1975). A similaridade entre o epitélio colunar especializado do EB (SIM) e a metaplasia intestinal incompleta do estômago resultou no uso do AM na tentativa de identificar a SIM do EB (CANTO et al., 1996a).

CANTO et al. (1996a), no seu estudo piloto obtiveram uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de 95%, 97%, 98% e 92% respectivamente, com acurácia total de 95%.

No presente estudo, usando a mesma técnica descrita por CANTO et al. (1996a), obtivemos uma sensibilidade de 72%, especificidade de apenas 46%, valor preditivo negativo de 22% e valor preditivo positivo de 89% na detecção da SIM pelo AM. A acurácia total foi de 68%.

Analisando separadamente o grupo com “Barrett longo” e “curto” quanto à coloração com AM, obtivemos resultados significativamente melhores nos pacientes com “Barrett longo”. Neste subgrupo o valor preditivo positivo foi de 97%, com praticamente todas as áreas coradas pelo AM apresentando metaplasia intestinal na histologia. A razão de chances (*odds ratio*) para SIM nos espécimes corados pelo AM foi significativamente melhor no “Barrett longo” (OR=12.40) do que no “Barrett curto” (OR=0.45).

Deve-se levar em consideração que no presente estudo o número de fragmentos em áreas coradas pelo AM foi 2.2 vezes maior do que o número de fragmentos em áreas não-coradas (203 versus 89), sendo essa diferença ainda maior no grupo do “Barrett longo”, o que pode ter contribuído para este melhor resultado, pois é sabido que a prevalência de metaplasia intestinal é particularmente maior nesse grupo de pacientes. Essa diferença no número de biópsias deve-se ao fato de que 9 pacientes apresentaram padrão difuso de coloração, não existindo, portanto, áreas não-coradas para controle.

A maior surpresa encontrada foi o grande número de falsos negativos, ou seja, áreas onde não houve a coloração com AM, ainda assim observamos SIM em mais de 2/3 dos fragmentos (Figura 9, Anexo IV). O motivo para tanta disparidade entre os presentes resultados com os encontrados por aquela autora é uma incógnita. Procuramos no presente estudo reduzir o volume de água empregado na remoção do excesso do corante (média de 50 ml de água), já que essa foi uma das explicações para alguns resultados falsos negativos no trabalho de CANTO (1996a). Da mesma forma, excluímos os pacientes com qualquer evidência macroscópica de esofagite, pois o corante pode tanto ligar-se não especificamente ao exsudato dessas lesões como não corar áreas desnudas da mucosa. Talvez alguns falsos negativos tenham ocorrido por erro de amostragem, isto é, biópsias inadvertidamente de mucosa adjacente a áreas não-coradas ou coloração não reconhecida pelo endoscopista em focos microscópicos de epitélio contendo SIM. Outra possibilidade seria a inadequada quantidade de acetilcisteína e AM usada, visto que em outro estudo recente publicado por CANTO et al. (2000), comparando biópsias dirigidas pelo AM com biópsias aleatórias em quatro quadrantes no diagnóstico da SIM e displasia no



EB, a quantidade de mucolítico e corante usada foi 2.0 a 2.5x maior que a do presente estudo (média de AM 20 ml vs 10ml; média de acetilcisteína 25 ml vs 8ml). Nesse seu último trabalho, CANTO et al. (2000), sugerem que seja usado um volume de mucolítico e corantes em um valor 2 a 3x maior do que a extensão do epitélio colunar em centímetros. Não acreditamos nessa possível justificativa, pois no presente estudo os melhores resultados foram encontrados nos pacientes com “Barrett longo”, o grupo que teria sido mais afetado se tivéssemos usado pouco mucolítico e corante. Um fator importante talvez tenha sido o tempo de contato do corante com a mucosa antes da lavagem com água. Não esperamos mais do que 1 minuto, como foi feito no trabalho piloto de CANTO et al. (1996a). Há sugestão de que se deva esperar 2 minutos após o uso do mucolítico, para então realizar a coloração com AM e após aguardar mais 2 minutos antes da remoção do excesso de corante com água (CANTO et al., 2000).

No último estudo de CANTO et al. (2000), citado acima, o AM aumentou significativamente a detecção da SIM nos pacientes com EB definido como “limitado” (3-6cm de extensão) e longo (> 6cm de extensão), mas não em pacientes com segmentos curtos, achados similares aos nossos. Uma explicação para esses dados pode ser a amostra menor de pacientes com segmentos curtos, o que foi observado em ambos os estudos. Mais provavelmente o diferencial possa estar relacionado ao fato de que pacientes com segmentos curtos de EB apresentem uma distribuição mais focal e menos intensa (focos microscópicos) da metaplasia intestinal, fazendo com que o reconhecimento da coloração pelo AM seja mais difícil e por isso consideradas como áreas não-coradas.

Diferentemente do estudo piloto de CANTO et al. (1996a), não encontramos diferença entre padrão difuso e não-difuso de coloração entre os pacientes com “Barrett longo” e “curto”. Independente da extensão do segmento estudado, o padrão não-difuso de coloração foi visto em 60% dos casos. Seria esperado, como ocorreu no trabalho de CANTO (1996a), que os pacientes com segmentos longos de EB, que sabidamente apresentam uma distribuição mais uniforme da SIM (SPECHLER et al., 1995; NANDURKAR & TALLEY, 1999), apresentassem um padrão de coloração mais difuso em comparação com os de segmento curto.

Também chamou-nos a atenção o fato de no presente estudo predominar o sexo feminino, o que é claramente divergente da literatura mundial, onde há uma predominância do sexo masculino na proporção de 4:1. No entanto, no recente estudo de CSENDES et al. (2000), a distribuição por sexo foi semelhante, sendo que no “Barrett longo”(em 22 indivíduos) a proporção homem/mulher foi de 1:1.2.

Não encontramos trabalhos na literatura que tenham conseguido reproduzir os excelentes resultados iniciais do grupo de CANTO (1996a). GANGAROSA, et al. (1998) usaram a coloração com AM em 8 pacientes com EB e displasia leve em biópsias prévias. Obtiveram uma sensibilidade e especificidade para a detecção da SIM com AM de 71% e 70%, respectivamente. JOBSON et al. (1999) compararam biópsias dirigidas para as áreas coradas com AM e aleatoriamente em 41 pacientes com diagnóstico de EB e não encontraram diferença na detecção da SIM entre as duas abordagens.

Um outro estudo, também de CANTO et al. (1996b), evidenciou que a intensidade da coloração estava inversamente associada com o grau de displasia:

92% das biópsias endoscópicas com displasia de alto grau ou câncer não eram coradas pelo azul de metileno ou eram muito fracamente coradas. Mais recentemente, CANTO (2000), comparou biópsias dirigidas pelo AM com biópsias aleatórias em 4 quadrantes e demonstrou o potencial da cromoendoscopia com AM para aumentar a detecção da SIM e displasia no EB. Apesar de menos biópsias por paciente, as direcionadas pelo AM diagnosticaram significativamente mais displasia ou câncer (12% versus 6%). No entanto WO et al. (2000), em um estudo com desenho semelhante ao citado, não reproduziram esses resultados. No presente estudo obteve-se um número limitado de fragmentos com displasia para análise estatística representativa. Somente 11.9% dos fragmentos apresentaram o diagnóstico de displasia indefinida ou de baixo grau e nenhum dos pacientes apresentou displasia de alto grau. A presença de displasia indefinida e de baixo grau ocorreu em 100% das vezes em espécimes corados pelo AM, semelhante ao relatado no estudo piloto de CANTO (1996a), em que 96% dos espécimes com displasia foram corados com AM, sendo a imensa maioria com displasia de baixo grau. Esse baixo número de pacientes com displasia no EB deve-se provavelmente à limitação do tamanho da amostra.

Baseados nos estudos de CANTO (1996a), parece-nos que, se o objetivo é aumentar a acurácia do diagnóstico endoscópico no EB, deveríamos focar nossas biópsias para áreas de coloração mais fortemente azuladas. No entanto, se a intenção é realizar a vigilância endoscópica para a displasia de alto grau do EB, na prevenção do adenocarcinoma, deveríamos biopsiar áreas não-coradas ou fracamente coradas, uma vez que nessas áreas é que provavelmente situam-se as células com displasia mais acentuada.

Embora os exames tenham sido realizados pelos mesmos dois endoscopistas, pareceu-nos que a maior dificuldade com o uso do AM seja a interpretação pelo observador do que é área positiva ou negativa. A variação na intensidade da coloração com o AM é considerável, com áreas discretamente azuladas, moderadamente azuladas e até áreas intensamente azuladas. Arbitrariamente, consideramos como positivas somente áreas definidamente azuladas enquanto áreas pouco coradas em que predominava a coloração rósea do epitélio colunar foram consideradas negativas. Esta discriminação e graduação na coloração nos parecem muito subjetivas e examinador-dependentes, o que pode limitar o uso do azul de metileno na prática clínica comunitária.

A reprodutibilidade da cromoendoscopia com AM foi testada em somente 5 pacientes, e o padrão de coloração foi reproduzido em 3 pacientes com “Barrett longo”. Essa talvez seja outra limitação da técnica.

Em relação ao custo da coloração, somando os custos da solução mucolítica e do corante, o gasto por paciente foi de R\$2.50, considerado baixo e pode ser eventualmente compensatório pelo menor número de biópsias necessárias no “Barrett longo”, já que nesses pacientes o AM apresentou melhores resultados. Similarmente a outros trabalhos, não foram detectados efeitos colaterais relacionados à cromoendoscopia com o AM.

Os presentes dados não sugerem o uso do AM na intenção de detectar a SIM nos segmentos curtos com suspeita de EB. Parece-nos que neste subgrupo em que a extensão do epitélio colunar não ultrapassa a 3 cm é mais custo-efetivo e até mesmo mais rápido realizarmos biópsias aleatórias, talvez a cada centímetro nos quatro quadrantes, ao invés de adicionarmos uma técnica com excessivos falsos

negativos. Já nos indivíduos com achados endoscópicos sugestivos de EB com segmento longo, sugerimos o uso do AM uma vez que a chance de encontrarmos SIM nas áreas coradas é 12x maior do que nas áreas não-coradas. Em recente trabalho de CSENDES et al. (2000), em 22 pacientes com suspeita endoscópica de “Barrett longo”, a histologia confirmou presença de SIM em somente 68% dos casos (15 pacientes), tendo sido realizadas 6 biópsias aleatórias no epitélio colunar, independentes da sua extensão. No entanto, outros trabalhos, como o de SPECHLER et al. (1995), evidenciaram que em torno de 93% dos casos com suspeita endoscópica de “Barrett longo” apresentam SIM nos espécimes de biópsias. O exato número de biópsias que devemos realizar para evitar falsos negativos não está definido e talvez aí é que a cromoendoscopia com AM possa ser útil. No presente estudo, biopsiando somente áreas coradas (com média de 7 fragmentos) pelo AM no “Barrett longo”, observamos SIM em 97% dos fragmentos.

Um estudo com uma amostra maior é recomendável para avaliar a real contribuição da técnica de cromoendoscopia com azul de metileno na detecção da metaplasia intestinal especializada e/ou displasia no Esôfago de Barrett .

## 8 CONCLUSÃO

A utilização do corante AM em indivíduos com epitélio colunar esofágico à endoscopia com metaplasia intestinal especializada previamente comprovada histologicamente determinou:

1) Em **segmentos longos, áreas coradas pelo AM**, quando comparadas às áreas não-coradas, têm 12.4 vezes mais chances (*odds ratio*) de identificar a metaplasia intestinal especializada (SIM), com sensibilidade de 77%, especificidade 79%, valor preditivo negativo de 28% e valor preditivo positivo de 97%.

2) Em **segmentos curtos**, observou-se *odds ratio* não-significativo com sensibilidade de 63%, especificidade de 21%, e valor preditivo negativo de 14% e valor preditivo positivo de 72%.

3) O diagnóstico de displasias de baixo grau ou displasias indefinidas concentrou-se em áreas coradas pelo AM.

## **9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Allison PR, Johnstone AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax* 1953;8:87-101.
2. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis". *Br J Surg* 1950;38:175-82.
3. Barros SGS, Vidal RM, Luiz LP, Breyer HP, Prolla JC. Prevalência de adenocarcinoma do esôfago e da junção esôfago gástrica durante 10 anos num centro de referência para câncer no sul do Brasil. *Arq Gastroenterol* 1999;36:32-6.
4. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;266:1287-9.
5. Bosher LH, Taylor FH. Heterotopic gastric mucosa in the esophagus with ulceration and stricture formation. *J Thorac Surg* 1951;21:306-12.
6. Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2054-9.
7. Cameron AJ, Kamath PS, Carpenter HA. The prevalence of short and long segments in reflux patients. *Gastroenterology* 1995;180:A65.
8. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney JA. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990;99:918-22.
9. Canto MI. Staining in gastrointestinal endoscopy: the basics. *Endoscopy* 1999a;31:479-86.

10. Canto MI. Vital staining and Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999b;49:S12-6.
11. Canto MI, Setrakian S, Petras RE, Blades E, Chak A, Sivak MV Jr. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1996a;44:1-7.
12. Canto MI, Setrakian S, Willis J, Chak A, Petras R, Powe NR, et al. Methylene blue-directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;51:560-8.
13. Canto MI, Setrakian S, Willis J, Petras R, Chark A, Sivak M. Methylene blue staining of dysplastic na nondysplastic Barrett's esophagus: an in vivo and ex vivo study. *Gastrointest Endosc* 1996b;43:A164.
14. Chamberlin DT. Peptic ulcer of esophagus. *Am J Dig Dis* 1939;5:725-30.
15. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994;107:747-54.
16. Chobanian SJ, Cattau EL Jr, Winters C Jr, Johnson DA, Van Ness MM, Miremadi A, et al. In vivo staining with toluidine blue as an adjunct to the endoscopic detection of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1987;33:99-101.
17. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, et al. An inverse relation between cagA+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998;58:588-90.
18. Coenraad M, Masclee AA, Straathof JW, Ganesh S, Griffioen G, Lamers CB. Is Barrett's esophagus characterized by more pronounced acid reflux than severe esophagitis? *Am J Gastroenterol* 1998;93:1068-72.



19. Crooks GW, Lichtenstein GR. Clinical implications of Barrett's esophagus. *Arch Intern Med* 1996;156:2174-80.
20. Csendes A, Smok G, Burdiles P, Quesada F, Huertas C, Rojas J, et al. Prevalence of Barrett's esophagus by endoscopy and histologic studies: a prospective evaluation of 306 control subjects and 376 patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus* 2000;13:5-11.
21. Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterol* 1997;92:212-5.
22. Eng C, Spechler SJ, Ruben R, Li FP. Familial Barrett esophagus and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:397-9.
23. Fagundes RB, Barros SGS. Cromoendoscopia. In: *Endoscopia Digestiva*. SOBED. 3. ed. São Paulo: MEDSI; 2000. p. 51-9.
24. Fagundes RB, Barros SGS, Pütten AC, Mello ES, Wagner M, Bassi LA, et al. Occult dysplasia is disclosed by Lugol chromoendoscopy in alcoholics at high risk for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Endoscopy* 1999;31:281-5.
25. Fahmy N, King JF. Barrett's esophagus: an acquired condition with genetic predisposition. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1262-5.
26. Falk GW, Ours TM, Richter JE. Practice patterns for surveillance of Barrett's esophagus in the united states. *Gastrointest Endosc* 2000;52:197-203.
27. Falk GW, Rice TW, Goldblum JR, Richter JE. Jumbo biopsy forceps protocol still misses unsuspected cancer in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 1999;49:170-6.

28. Fennerty MB. Should chromoscopy be part of the "proficient" endoscopist's armamentarium? *Gastrointest Endosc* 1998;47:313-5.
29. Fennerty MB. Tissue staining. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1994;4:297-311.
30. Fennerty MB, Sampliner RE, McGee DL, Hixson LJ, Garewal HS. Intestinal metaplasia of the stomach: identification by a selective mucosal staining technique. *Gastrointest Endosc* 1992;38:696-8.
31. Freitag CP, Barros SG, Krueel CD, Putten AC, Dietz J, Gruber AC, et al. Esophageal dysplasias are detected by endoscopy with Lugol in patients at risk for squamous cell carcinoma in southern Brazil. *Dis Esophagus* 1999;12:191-5.
32. Frindlay L, Kelley AB. Congenital shortening of the esophagus and the thoracic stomach results there from. *Proc R Soc Med* 1931;24:1561-78.
33. Gangarosa LM, Balman L, Mertz H. Endoscopic ultrasound evaluation and methylene blue staining of Barrett's esophagus with low grade dysplasia. *Gastroenterology* 1998;48:A177.
34. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, West AB, Hennessy TP. Experimental columnar metaplasia in the canine oesophagus. *Br J Surg* 1988;75:113-5.
35. Gossner L, May A, Pech O, Stolte M, Ell C. Chromoendoscopy for the detection of dysplasia or mucosal cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;51:A3537.
36. Gottfried MR, McClave SA, Boyce HW. Incomplete intestinal metaplasia in the diagnosis of columnar lined esophagus (Barrett's esophagus). *Am J Clin Pathol* 1989;92:741-6.
37. Haggitt RC. Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1994;25:982-93.

38. Haggitt RC, Tryzelaar J, Ellis FH, Colcher H. Adenocarcinoma complicating columnar epithelium-lined (Barrett's) esophagus. *Am J Clin Pathol* 1978;70:1-5.
39. Hamilton SR, Smith RR. The relationship between columnar epithelial dysplasia and invasive adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Clin Pathol* 1987;87:301-12.
40. Herlihy KJ, Orlando RC, Bryson JC, Bozymski EM, Carney CN, Powell DW. Barrett's esophagus: clinical, endoscopic, histologic, manometric, and electrical potential difference characteristics. *Gastroenterology* 1984;86:436-43.
41. Herlin P, Marnay J, Jacob JH, Ollivier JM, Mandard AM. A study of the mechanism of the toluidine blue dye test. *Endoscopy* 1983;15:4-7.
42. Hesketh PJ, Clapp RW, Doos WG, Spechler SJ. The increasing frequency of adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 1989;64:526-30.
43. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholl V, Wong RK. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999;116:277-85.
44. Iacone C, DeMeester TR, Little AG, Skinner DB. Barrett's esophagus. Functional assessment, proposed pathogenesis, and surgical therapy. *Arch Surg* 1983;118:543-9.
45. Ida K, Hashimoto Y, Takeda S, Murakami K, Kawai K. Endoscopic diagnosis of gastric cancer with dye scattering. *Am J Gastroenterol* 1975;63:316-20.
46. Jabbari M, Goresky CA, Lough J, Yaffe C, Daly D, Côté C. The inlet patch: heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus. *Gastroenterology* 1985;89:352-6.
47. Jackson C. Peptic ulcer of the esophagus. *JAMA* 1929;92:369-72.

48. Jobson BJ, Goenka P, Manato G, Thomas E. Poor predictive value of methylene blue staining in detecting intestinal metaplasia of the esophagus. *Can J Gastroenterol* 1999;13:A124.
49. Johnston MH, Hammond AS, Laskin W, Jones DM. The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1507-11.
50. Krevsky B, Horwitz B, Miller LS, Fisher RS, Cohen S. Improved visualization of Barrett's esophagus using lugol's iodine staining during endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1595-1600.
51. Kruse P, Boesby S, Bernstein IT, Andersen IB. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Endoscopic and histologic surveillance. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:193-6.
52. Levine DS. Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 1996;12:385-91.
53. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, Rabinovitch PS, Rusch VW, Reid BJ. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993;105:40-50.
54. Levine DS, Rubin CE, Reid BJ, Haggitt RC. Specialized metaplastic columnar epithelium in Barrett's esophagus. A comparative transmission electron microscopic study. *Lab Invest* 1989;60:418-32.
55. Lewin KJ. Nomenclature problems of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1043-7.
56. Lirón R, Parrilla P, Martínez de Haro LF, Ortiz A, Robles R, Luján JA, et al. Quantification of duodenogastric reflux in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:32-6.

57. McArdle JE, Lewin KJ, Randall G, Weinstein W. Distribution of dysplasias and early invasive carcinoma in Barrett's esophagus. *Hum Pathol* 1992;23:479-82.
58. Meyer W, Vollmar F, Bär W. Barrett-esophagus following total gastrectomy. A contribution to its pathogenesis. *Endoscopy* 1979;11:121-6.
59. Miros M, Kerlin P, Walker N. Only patients with dysplasia progress to adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 1991;32:1441-6.
60. Morales TG, Bhattacharyya A, Camargo E, Johnson C, Sampliner RE. Methylene blue staining for intestinal metaplasia of the gastric cardia with follow-up for dysplasia. *Gastrointest Endosc* 1998;48:26-31.
61. Nandurkar S, Talley NJ. Barrett's esophagus: the long and the short of it. *Am J Gastroenterol* 1999;94:30-40.
62. Offner FA, Lewin KJ, Weinstein WM. Metaplastic columnar cells in Barrett's esophagus: a common and neglected cell type. *Hum Pathol* 1996;27:885-9.
63. Okumura T, Aruga H, Inohara H, Matsunaga T, Shiozaki H, Kobayashi K, et al. Endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract for the presence of second primary cancers in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993;501:103-6.
64. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1976;295:476-80.
65. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993;104:510-3.
66. Peracchia A, Bonavina L. Barrett's esophagus – an up-to-date. Milano: Edra; 1999.

67. Pereira AD, Suspiro A, Chaves P, Saraiva A, Glória L, de Almeida JC, et al. Short segments of Barrett's epithelium and intestinal metaplasia in normal appearing oesophagogastric junctions: the same or two different entities? *Gut* 1998;42:659-62.
68. Phillips RW, Wong RK. Barrett's esophagus. Natural history, incidence, etiology, and complications. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:791-816.
69. Reid BJ. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:817-34.
70. Reid BJ, Weinstein WM, Lewin KJ, Haggitt RC, VanDeventer G, DenBesten L, et al. *Gastroenterology* 1988;94:81-90.
71. Riddell RH. Early detection of neoplasia of the esophagus and gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 1996;91:853-63.
72. Romero Y, Cameron AJ, Locke GR 3rd, Schaid DJ, Slezak JM, Branch CD, et al. Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1997;113:1449-56.
73. Rothery GA, Patterson JE, Stoddard CJ, Day DW. Histological and histochemical changes in the columnar lined (Barrett's) oesophagus. *Gut* 1986;27:1062-8.
74. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G. Adenocarcinomas arising in tongues or short segments of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1992;37:137-43.
75. Sharma P, Morales TG, Bhattacharyya A, Garewal HS, Sampliner RE. Dysplasia in short-segment Barrett's esophagus: a prospective 3-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2012-6.

76. Sharma P, Morales TG, Sampliner RE. Short segment Barrett's esophagus--the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1033-6.
77. Shim CS. Staining in gastrointestinal endoscopy: clinical applications and limitations. *Endoscopy* 1999;31:487-96.
78. Skinner DB, Walther BC, Riddell RH, Schmidt H, Iacone C, DeMeester TR. Barrett's esophagus. Comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg* 1983;198:554-65.
79. Spechler SJ. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Gastrointest Dis Today* 1996;5:11-8.
80. Spechler SJ, Goyal RK. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1986;315:362-71.
81. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia and Norman Barrett. *Gastroenterology* 1996;110:614-621.
82. Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, Wang HH, Goyal RK. Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Lancet* 1994;344:1533-6.
83. Spechler SJ, Zeroogian JM, Wang HH. The frequency of specialized intestinal metaplasia at the squamo-columnar junction varies with the extent of columnar epithelium lining the esophagus. *Gastroenterology* 1995;108:A224.
84. Stevens PD, Lightdale CJ, Green PH, Siegel LM, Garcia-Carrasquillo RJ, Rotterdam H. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy for the evaluation of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1994;40:747-9.
85. Suzuki H, Nagayo T. Primary tumors of the esophagus other than squamous cell carcinoma--histologic classification and statistics in the surgical and autopsied materials in Japan. *Int Adv Surg Oncol* 1980;3:73-109.

86. Tada T, Suzuki T, Iwafuchi M, Watanabe H, Katayanagi N, Aizawa K, et al. Adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus after total gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1503-6.
87. Tileston W. Peptic ulcer of the esophagus. *Am J Med Sci* 1906;132: 240-65.
88. Thier JS. Morphology of the epithelium of the distal esophagus in patients with midesophageal peptic strictures. *Gastroenterology* 1970;58:444-61.
89. Van Asche C, Rahm AE Jr, Goldner F, Crumbaker D. Columnar mucosa in the proximal esophagus. *Gastrointest Endosc* 1988;34:324-6.
90. Van der Burgh A, Dees J, Hop WC, Van Blankenstein M. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 1996;39:5-8.
91. Waring JP, Legrand J, Chinichian A, Sanowski RA. Duodenogastric reflux in patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1990;35:759-62.
92. Weinstein WM. A histologic evaluation of Barrett's esophagus using a standardized endoscopic biopsy protocol. *Gastroenterology* 1984;86:1296.
93. Weinstein WM, Ippoliti AF. The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets. *Gastrointest Endosc* 1996;44:91-5.
94. Weston AP, Krmpotich PT, Cherian R, Dixon A, Topalovski M. Prospective long-term endoscopic and histological follow-up of short segment Barrett's esophagus: comparison with traditional long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:407-13.
95. Wo JM, Ray MB, Stokes SM, Gebrail F, Sabbagh G, Wilson MA. Diagnostic benefit of methylene blue directed biopsy compared to conventional biopsy for the diagnosis of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;51:A3513.



96. Woolf GM, Riddell RH, Irvine EJ, Hunt RH. A study to examine agreement between endoscopy and histology for the diagnosis of columnar lined (Barrett's) esophagus. *Gastrointest Endosc* 1989;35:541-4.

97. Zwas F, Shields HM, Doos WG, Antonioli DA, Goldman H, Ransil BJ, et al. Scanning electron microscopy of Barrett's epithelium and its correlation with light microscopy and mucin stains. *Gastroenterology* 1986;90:1932-41.

ANEXO I



Fig 1. Célula Caliciforme  
Coloração HE

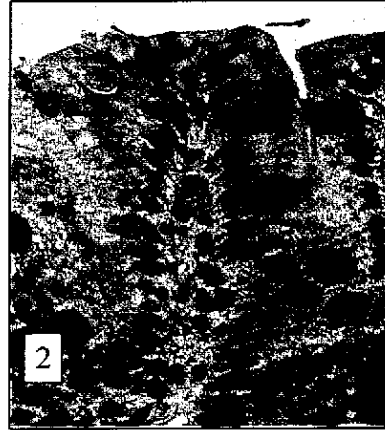


Fig 2. Célula Caliciforme  
Coloração Alcian-blue

*Referencia*

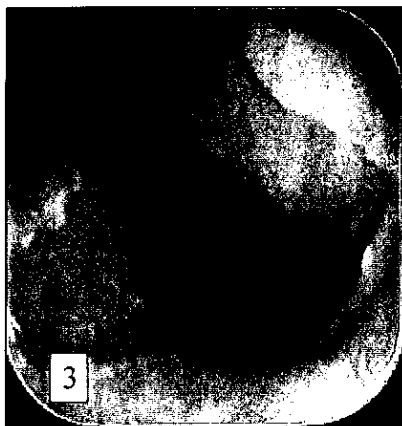


Fig 3. EB Circunferencial

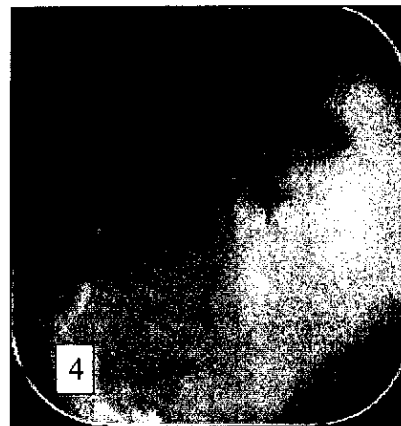
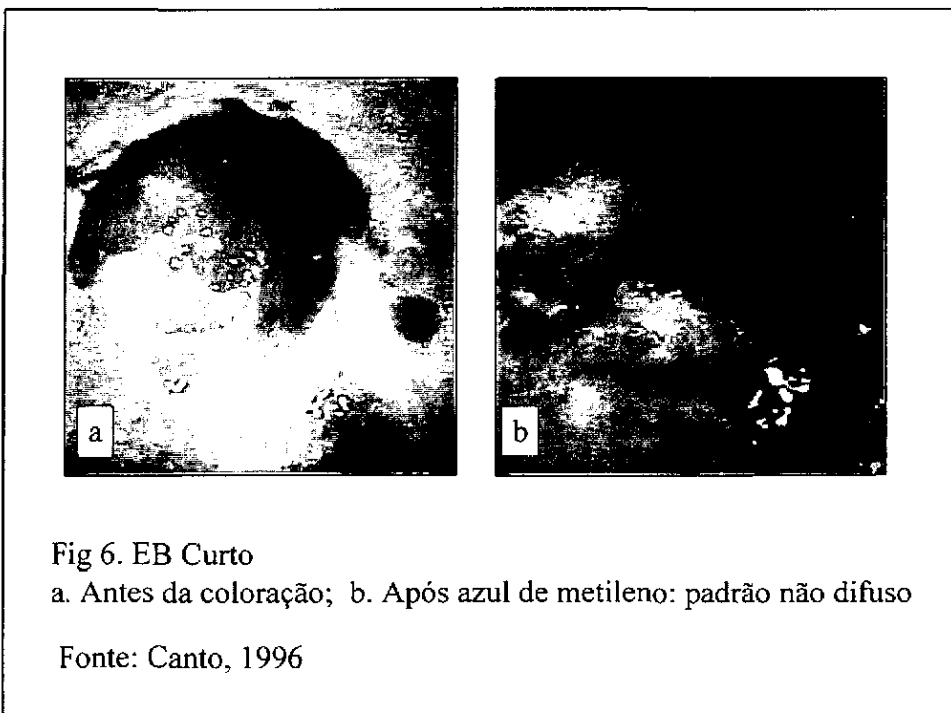
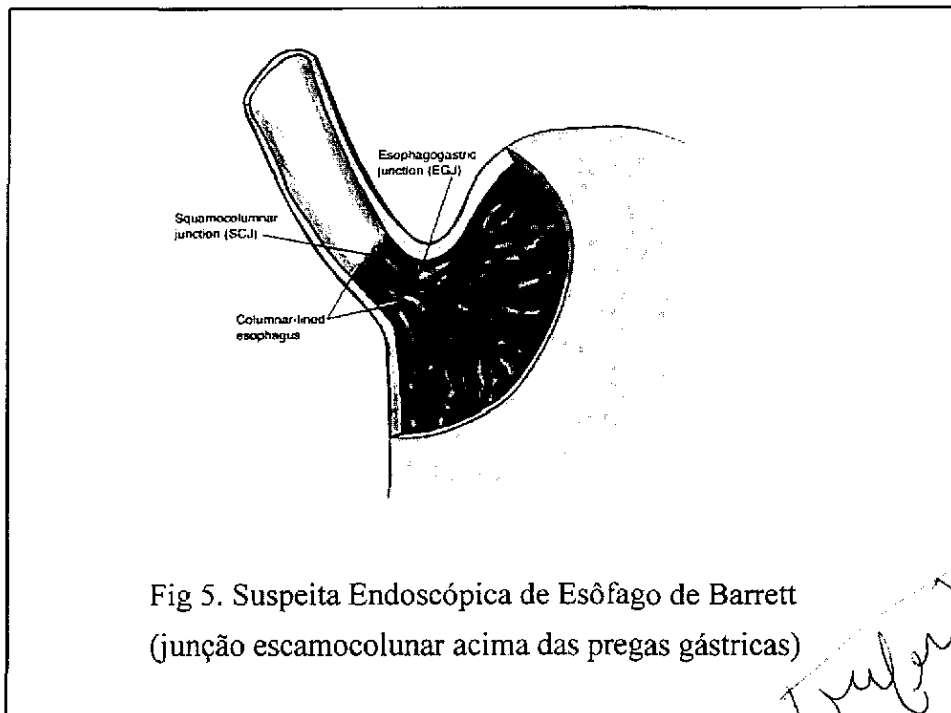


Fig 4. EB Projeção Digitiforme

ANEXO II



ANEXO III

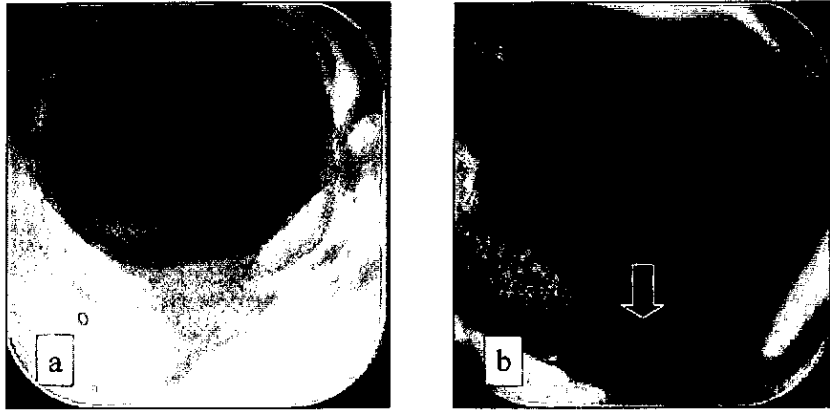


Fig 7 . EB Longo

a. Antes da coloração; b. Após azul de metileno: padrão não difuso. Áreas coradas (seta) / SIM +; áreas não-coradas / SIM -.

*no caso*

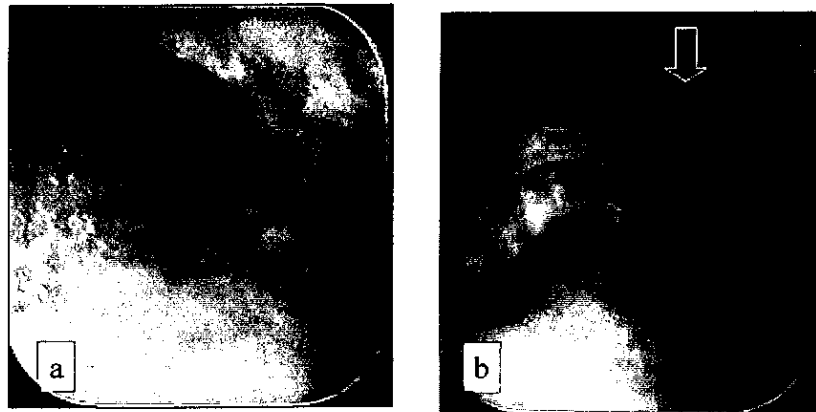
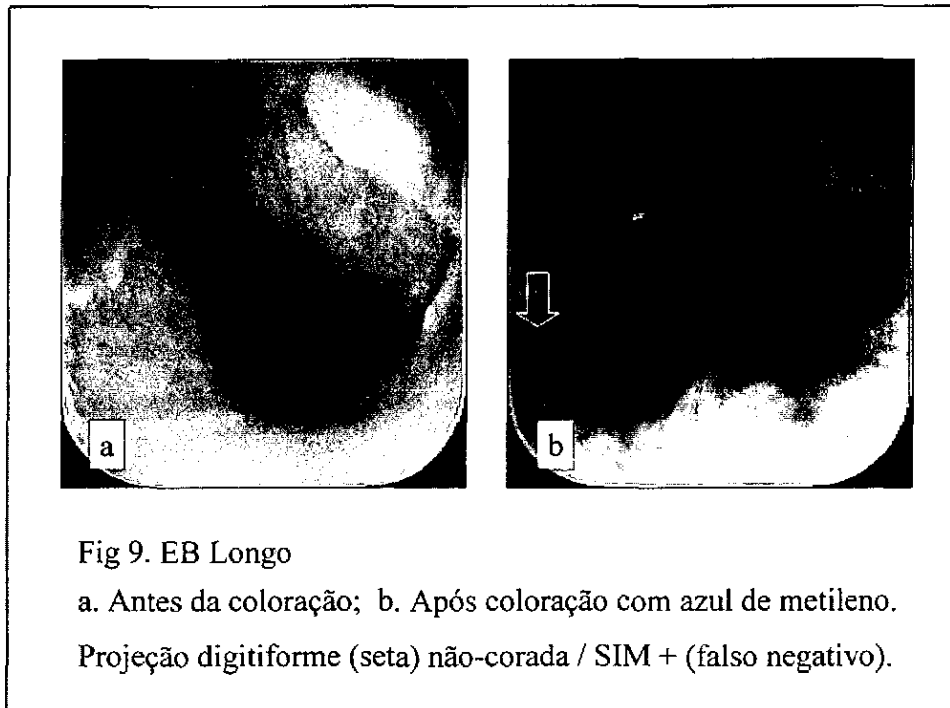


Fig 8. EB Curto

a. Antes da coloração; b. Após coloração com azul de metileno: padrão difuso. Projeção digitiforme corada / SIM +.

ANEXO IV



## ANEXO V

**PROTÓCOLO:** Azul de metileno detecta a metaplasia intestinal do EB?

1) Nome: \_\_\_\_\_ 2) Registro: \_\_\_\_\_

3) Sexo: \_\_\_\_\_ 4) Idade: \_\_\_\_\_

5) Indicação da endoscopia:

- vigilância endoscópica de Barrett.
- sintomas de refluxo gastroesofágico.
- outros motivos:  doença péptica
- controle de HP
- outros \_\_\_\_\_

6) Achados endoscópicos:

- mucosa rósea >2cm - extensão \_\_\_\_\_
  - mucosa roséa <2cm - extensão \_\_\_\_\_
  - línguaeta
  - ilhota
  - circunferencial
  - linha z irregular
  - hérnia hiatal
- Final das pregas gástricas aos \_\_\_\_\_ cm da ADS.
- Linha Z aos \_\_\_\_\_ cm da ADS.
- Pinçamento aos \_\_\_\_\_ cm da ADS.

8) Coloração com azul de metileno ( AM ).

- volume AM \_\_\_\_\_
- volume de água \_\_\_\_\_
- número de áreas coradas \_\_\_\_\_
- padrão difuso
- padrão não difuso
- número de biópsias com coloração pos. \_\_\_\_\_
- número de biópsia com coloração neg. \_\_\_\_\_

9) Anátomo patológico:

## **ANEXO VI**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA EM PACIENTES**

Estamos realizando um trabalho científico com o objetivo de melhorar o diagnóstico e o acompanhamento de uma doença que afeta 10% da população e que é associada a sintomas de refluxo gastroesofágico tais como azia e queimação. Esta doença, chamada de Esôfago de Barrett, pode trazer alterações no esôfago que apresentam riscos para desenvolver câncer no futuro.

Gostaríamos de obter seu consentimento para durante o seu exame de endoscopia digestiva utilizar uma solução, chamada Azul de Metileno, que irá corar o seu esôfago a procura dessas alterações de risco para câncer e posteriormente realizar biópsias (retirada de pequenos fragmentos) para serem examinadas ao microscópio pelo patologista. A colheita destes fragmentos acarretará uma demora de aproximadamente 5min. no seu exame e não haverá riscos adicionais com o uso do Azul de Metileno nem efeitos adversos para o senhor(a). Em relação ao risco de complicações da biópsia neste estudo é semelhante ao observado em uma endoscopia de rotina, podendo haver sangramento esofágico, ainda que remoto. Por outro lado, as biópsias citadas complementam a endoscopia e podem trazer subsídios importantes ao diagnóstico e, conseqüentemente, ao tratamento da sua doença.

O material coletado será utilizado para elucidação diagnóstica e para fins do projeto de pesquisa, sendo garantido o sigilo das informações obtidas.

Se não concordar em participar do estudo seu exame será feito da mesma forma sem nenhum prejuízo para o senhor(a).

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado dos objetivos deste trabalho de forma clara e detalhada. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento.

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_ Paciente

\_\_\_\_\_ Pesquisador