

Metaplasia intestinal especializada do esôfago distal: revisão do esôfago de Barrett

Specialized intestinal metaplasia of the distal esophagus: a review of Barrett's esophagus

Gabriela Campos Melo¹

Resumo

O esôfago de Barrett (EB), inicialmente descrito em 1950, é uma condição sabidamente adquirida que ocorre como complicação da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) em cerca de 10% dos pacientes portadores da doença. A relevância desta entidade reside no fato de que a incidência de adenocarcinoma (ADC) de esôfago varia em torno de 0,2% - 2,9% ao ano nos pacientes portadores de metaplasia colunar intestinal do esôfago distal. Endoscopicamente, o EB é caracterizado pela presença de mucosa glandular no esôfago distal, acima da junção gastroesofágica. A análise histológica evidencia a substituição do epitélio estratificado pavimentoso por epitélio colunar especializado com células caliciformes correspondendo à denominada metaplasia intestinal especializada, que pode evoluir para adenocarcinoma devido ao alto poder de malignização desta entidade. O tratamento do esôfago de Barrett gira em torno de três objetivos principais, quais sejam: alívio dos sintomas, quando estes estão presentes; prevenção do refluxo; e controle da progressão displásica. Pode-se afirmar que a evolução do EB para o ADC resulta de eventos genéticos e epigenéticos que progridem na seguinte sequência: metaplasia, displasia de baixo grau, displasia de alto grau e adenocarcinoma. Portanto, a vigilância endoscópica é essencial no seguimento desses pacientes e se baseia na avaliação da presença e da complexidade da displasia.

Palavras chave: Esôfago de Barrett, adenocarcinoma, doença do refluxo gastroesofágico.

Abstract

Barrett's esophagus is an acquired condition, due to complications of gastroesophageal reflux in almost 10% of patients with this disease. In patients with intestinal metaplasia of the distal esophagus, the incidence of adenocarcinoma (ADC) of the esophagus varies around 0,2% - 2.9% per year. Endoscopically it is recognized by the presence of glandular mucosa at the distal esophagus above the esophagogastric junction. Histologically it is characterized by the presence of

specialized columnar epithelium with goblet cells. Barrett's esophagus is a risk factor to develop adenocarcinoma of the esophagus. Three main objectives revolve around the treatment of Barrett's Esophagus: relief of symptoms, when they are present; reflux prevention; and control of dysplastic progression. It is argued that genetic and epigenetic events cause the evolution of the BE to ADC. Events that progress in the following sequence: metaplasia, low-grade dysplasia, high-grade dysplasia and adenocarcinoma.

Key words: Barrett's esophagus, adenocarcinoma, gastroesophageal reflux disease.

Introdução

O esôfago de Barrett (EB) foi inicialmente descrito em 1950 pelo cirurgião britânico Norman Barrett que analisou a presença de tecido gástrico intratorácico secundário a uma condição congênita denominada esôfago curto.¹⁻⁶ Posteriormente, reconheceu-se que se tratava de uma condição adquirida devido à intensa e prolongada exposição ácida a qual induz o desenvolvimento de metaplasia intestinal especializada (MIE) do esôfago distal.¹⁻⁸ Na atualidade, tal situação é denominada esôfago de Barrett e se caracteriza pela substituição do epitélio escamoso estratificado por tecido colunar especializado, contendo células caliciformes.¹⁻¹⁴ Resulta do estágio avançado da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) e é considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma de esôfago.^{1-4,6,8,10-16} Estima-se que o risco de um indivíduo com EB desenvolver esta complicação é de 0,5% ao ano, sendo 30 a 125 vezes mais comum do

que na população não acometida pela afecção.^{7,10-13,17}

Esta condição pode ser identificada durante a Endoscopia Digestiva Alta (EDA) e a sua prevalência em biópsias múltiplas, indicadas por sintomas dispépticos, varia entre 9% e 21%.¹⁸ Em contrapartida, estudo realizado por Winters et al.¹⁹ indica a presença de EB em 12,4% da população estudada sem nenhuma correlação sintomática.¹⁰

Epidemiologia

A diversidade dos grupos analisados e a dificuldade em se estabelecer critérios diagnósticos universais para o esôfago de Barrett fazem com que a sua prevalência ainda não esteja bem definida, havendo grande diversidade de informações na literatura.² Sabe-se que, dos indivíduos portadores da DRGE, 5% a 15% poderão desenvolver EB.^{2,8,10} Dentre estes, maior prevalência é encontrada em pacientes do sexo masculino com idade superior a 50 anos.

A média de idade no momento do diagnóstico tem sido relatada em torno dos 55 anos.^{2,4,17} A relação entre o esôfago de Barrett e o desenvolvimento de adenocarcinoma de esôfago está bem estabelecida e o risco desta evolução é elevado, variando de 0,2 a 2,9% ao ano.^{1-4,6,8,10-16}

Fatores de risco e fisiopatologia

A exposição ácida prolongada sofrida pelo esôfago distal devido ao refluxo gastroesofágico, idade avançada, tabagismo, obesidade, bem como a predileção pelo sexo masculino e a tendência familiar, são fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento do esôfago de Barrett.^{3,8} Sabe-se, porém, que não apenas o estímulo ácido é responsável pelo surgimento da metaplasia, mas a alternância entre os estímulos ácido e básico.²

Trata-se de uma condição adquirida que exige a ocorrência de lesão esofágica em uma mucosa que, diante dos fatores de risco supracitados, impossibilita adequada reepitelização.¹ Porém, os mecanismos moleculares envolvidos nesse processo permanecem obscuros.^{1,2} Estudos recentes sugerem que alterações genéticas nas células pluripotentes da camada basal do epitélio esofágico colaboram para o desenvolvimento da metaplasia. Apesar de nenhum gene ter sido descrito até o momento, existem relações de parentesco bem estabelecidas,

bem como maior prevalência entre gêmeos idênticos.¹

O processo patológico se inicia com metaplasia de células colunares, seguida por “intestinalização” progressiva da mucosa, sem que haja displasia, ou seja, com a arquitetura epitelial e a maturação celular preservadas.^{2,15} Relata-se um período variável entre 5 e 10 anos para que ocorra a diferenciação do epitélio colunar simples em intestinal.² A exposição contínua do esôfago aos fatores de agressão pode determinar a extensão proximal da metaplasia, o que estabelece uma relação direta entre o seu comprimento e a chance de desenvolvimento da MIE com células caliciformes, caracterizando o EB. Assim, de acordo com a extensão do epitélio colunar, o EB pode ser classificado em curto (epitélio glandular restrito aos 3 cm distais do esôfago) ou longo (mucosa glandular abrange mais de 3 cm em direção cranial ao esôfago).^{2,15} A intestinalização distal da mucosa esofágica caracteriza um estágio pré-maligno, tendo em vista que pode evoluir com displasia e adenocarcinoma.^{2,6,15}

A evolução para adenocarcinoma de esôfago depende de uma vasta gama de eventos genéticos e epigenéticos que se apresentam na seguinte sequência: metaplasia, displasia de baixo grau, displasia de alto grau e adenocarcinoma.² A avaliação histopatológica da displasia é feita a partir dos critérios de Montgomery et al,² os quais

analisam: 1) maturação epitelial; 2) arquitetura da mucosa; 3) características citológicas; e 4) presença de inflamação, erosões e/ou úlceras. Este algoritmo permite estabelecer as principais diferenças entre as alterações epiteliais indefinidas para displasia daquelas que correspondem à displasia de baixo ou de alto grau.^{2,15,19}

Diagnóstico

O diagnóstico do esôfago de Barrett é baseado no achado endoscópico de mucosa hiperemiada com aspecto aveludado que se estende cranialmente a partir da junção gastroesofágica, o que caracteriza a metaplasia intestinal distal. Esta área exibe nítido contraste com a mucosa esofágica normal, que é lisa e mais pálida. A confirmação histológica é realizada por meio de biópsias seriadas colhidas durante a endoscopia digestiva alta (EDA).^{13,14}

Cerca de 0,3 a 2% dos pacientes submetidos a EDA por qualquer indicação clínica tem o diagnóstico de EB e, destes, apenas 20% apresentam sinais e sintomas digestivos altos como indicação do exame. A maioria dos pacientes apresenta pirose (81%) e regurgitação (39%) e cerca de 10% dos pacientes não referem nenhuma clínica prévia ao diagnóstico. Tais sintomas ocorrem como consequência da DRGE e não são específicos para indicar a presença do EB. Portanto, a ausência de sintomas não exclui seu diagnóstico.^{2,4,5,10,15} Tendo em vista que o EB

é uma condição pré-maligna e que o adenocarcinoma apresenta prognóstico reservado, o acompanhamento e a vigilância endoscópica e histológica dos pacientes com epitélio de Barrett são condutas imperativas no que tange a detecção precoce de displasia que é o principal marcador biológico preditor da evolução maligna.^{2,6,15} O protocolo de vigilância mais utilizado atualmente é o de Seattle, o qual propõe a realização de 4 biópsias a cada 2 cm, uma por quadrante, mais biópsia de cada região elevada ou deprimida.²¹

Tratamento

O tratamento do esôfago de Barrett versa em torno de três principais objetivos: aliviar os sintomas; controlar o refluxo; e promover a regressão do epitélio metaplásico, evitando a progressão para displasia-carcinoma. É importante salientar que o tratamento ideal é aquele que restaura a mucosa e elimina o risco associado de adenocarcinoma. Contudo, tanto a terapêutica clínica quanto a cirúrgica atuam apenas no controle do refluxo, não havendo eficácia em relação à regressão do epitélio metaplásico.^{4,5}

O tratamento conservador do EB utiliza os inibidores da bomba de prótons (IBP) em dose padrão quando EB curto e em dose dupla nos demais quadros. Os tratamentos endoscópicos são considerados promissores, mas permanecem inconclusivos. Ademais, abordagens no estilo de vida, tais

como cessação do tabagismo, perda de peso em obesos e medidas que visam a diminuição da pressão do esfíncter esofágico inferior (EEI), também devem ser adotadas objetivando-se a redução do refluxo.⁵ O tratamento conservador deve ser instaurado e mantido desde que não haja complicações e que o quadro seja responsivo às medidas empregadas. Caso contrário, deve-se partir para abordagem cirúrgica.⁵

O tratamento cirúrgico do EB consiste em esofagectomia, que restaura a função do EEI e evita, assim, refluxo de conteúdos gástricos e duodenais. Consequentemente, a cirurgia elimina a agressão sofrida, seja a mucosa esofágica normal ou metaplásica. Estudos apontam que, quando comparado com o tratamento clínico, a cirurgia apresenta melhores resultados, além de reduzir a incidência de displasia e adenocarcinoma.^{4,5,16,17}

Conclusão

O objetivo desse artigo foi apresentar os principais aspectos relacionados aos conceitos utilizados e às condutas empregadas no manejo do esôfago de Barrett, condição adquirida que está intimamente relacionada ao desenvolvimento de adenocarcinoma de esôfago. Considerando que as indefinições no que concerne a relação entre a MIE e o adenocarcinoma ainda estão presentes em nosso meio, faz-se necessária uma melhor

compreensão das bases moleculares envolvidas na gênese do EB e na sua progressão maligna.

Referências

1. Rios C. Barrett's esophagus - a review. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102(4):257-69.
2. Volkweis BS, Gurski RR. Esôfago de Barrett: aspectos fisiopatológicos e moleculares da sequência metaplasia-displasia-adenocarcinoma. *Rev Col Bras Cir.* 2008; 35(2):114-123.
3. Santos ORA, Granados CE, Acosta OR. Frecuencia de esôfago de Barrett em una serie de biopsias endoscópicas de esôfago (2002-07). *Rev Col Gastroenterol* 2008; 23(1):4-12.
4. Bermudéz MM. Esôfago de Barrett y su manejo. *Rev Colom Cir* 2005; 20(4):203-209.
5. Cerdán O, Gallardo HG, González M, González S. Tratamiento del esôfago de Barrett en el siglo XXI: controversias y perspectivas futuras. *An Med Interna* 2001; 18(10):537-42.
6. Burdiles P, Csendes A, Smok G. Displasia de alto grado en esôfago de Barrett: Parte I. Fundamentos para el clínico. *Rev Chilena de Cirugía.* 2007; 59(2):150-5.
7. Moreira VF, Garrido E. Esôfago de Barrett. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104(8):440.
8. Caum LC, Bizinelli SL, Pisani JC, Amarantes HMBS, Ioshii SO, Carmes ER. Metaplasia intestinal especializada de esôfago distal na doença do refluxo gastroesofágico:

- prevalência e aspectos clínico-epidemiológicos. *Arq Gastroenterol* 2003; 40(4):220-6.
9. Dietz J, Silva SC, Meurer L, Sekine S, Souza AR, Meine GC. Short segment Barrett's esophagus and distal gastric intestinal metaplasia. *Arq Gastroenterol* 2006; 43(2):117-20.
10. Lopes, CV, Lima JCP, Hartmann AA, Tonelotto E, Salgado K. Displasia no esôfago de Barrett - concordância intra e interobservador no diagnóstico histopatológico. *Arq Gastroenterol* 2004; 41(2):79-83.
11. Freitas MC, Moretzsohn LD, Coelho LGV. Prevalence of Barrett's esophagus in individuals without typical symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol* 2008; 45(1):46-9.
12. Andreollo NA, Lopes LR, Terciotti Jr. V, Brandalise NA, Leonardi LS. O esôfago de Barrett associado à estenose cáustica do esôfago. *Arq Gastroenterol* 2003; 40(3):148-51.
13. Ceconello I, Szachnowicz S. Esôfago de Barrett: novos métodos diagnósticos. *Arq Gastroenterol* 2003; 40(3):137-8.
14. Saporiti MRL, Souza RCA, Pisani JC, Amarante HMBS, Carmes ER, Sakamoto DG. Cromoendoscopia com azul de metileno para diagnóstico de esôfago de Barrett. *Arq Gastroenterol* 2003; 40(3):139-47.
15. Rodrigues MAM. Esôfago de Barrett e displasia: critérios diagnósticos. *J Bras Patol Med Lab* 2004; 40(3):185-91.
16. Retes FA, Neves CZ, Maluf Filho F. Tratamiento endoscópico del esôfago de Barrett: Por qué está indicado? *Rev Col Gastroenterol* 2011; 26(1):29-35.
17. Leme PLS, Silva RA, Hohne OMP. Esôfago de Barrett. Prevalência, risco de adenocarcinoma e avaliação endoscópica. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49(2): 117-136.
18. Monserat R, Martínez Y. Terapia endoscópica para el esôfago de Barrett. *Rev Col Gastroenterol* 2011; 26(1):36-37.
19. Winters C Jr, Spurling TJ, Chobanian SJ, Curtis DJ, Esposito RL, Hacker JF 3rd, Johnson DA, Cruess DF, Cotelingan JD, Gurney MS, et al. Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1987;92(1):118-24.
20. Lopes CV, Pereira-Lima JC, Hartmann AA, Tonelotto E, Salgado K. O critério de positividade para a análise imunohistoquímica da p53 na confirmação da displasia do esôfago de Barrett faz diferença? *Arq Gastroenterol* 2005; 42(4):233-8.
21. Wang KK, Sampliner RE. Updated Guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008;103(3):788-9.