

Esôfago de Barrett e associações com lesões de mucosa esofágica

Barrett's Esophagus and associations with esophageal mucosal injuries

Esófago de Barrett y asociaciones con lesiones de la mucosa esofágica

Recebido: 29/03/2022 | Revisado: 07/04/2022 | Aceito: 12/04/2022 | Publicado: 17/04/2022

Carolina Basilio Lucchesi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8936-7495>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: carolbasluc@gmail.com

Vanessa Maria Oliveira Morais

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3940-020X>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: vanessa.morais@souunit.com.br

Yasmin Tourinho Delmondes Trindade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3054-9187>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: yasmindelmondes@gmail.com

Victor Ravel Santos Macedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6483-0797>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: victor_ravel@live.com

Elomar Rezende Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1232-0146>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: elomar.rezende@souunit.com.br

Durval José de Santana Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5730-5118>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: durvalneto777@gmail.com

Larissa Gonçalves Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5968-8634>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: lariagoncalvesm@gmail.com

Ikaro Daniel de Carvalho Barreto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7253-806X>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: daniel.carvalho.ib@gmail.com

Décio Fragata da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1157-6198>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: dfragata@yahoo.com.br

Leda Maria Delmondes Freitas Trindade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4300-4274>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: ledeltrin@gmail.com

Resumo

Introdução: O epitélio colunar em esôfago distal e biópsias com metaplasia intestinal definem esôfago de Barrett (EB). **Objetivo:** identificar associação de EB e lesões de mucosa esofágica em laudos histopatológicos. **Métodos:** estudo retrospectivo e transversal com 1953 laudos de mucosa esofágica. **Resultados:** foram analisadas 1953 biópsias de lesões de mucosa esofágica. Identificou-se 133 (6,8%) esôfago de Barrett, 151 (7,7%) com *H.pylori* e desses, 17 (11,3%) ($p=0,041$) associados a esôfago de Barrett. A faixa etária média foi 52 anos (IIQ 42,5-62,5), prevalência do sexo masculino (63,2%). Lesões associadas com EB: metaplasia 23 (17,3%) ($p=0,004$); displasia 8 (6%) ($p<0,001$), sendo que 8 (100%) possuíam displasia de baixo grau ($p<0,001$) e esofagite com 34 (25,6%) laudos, sendo 33 (97%) do tipo crônico. Não foi identificada associação com malignidade. Quanto aos riscos relativos brutos e ajustados, foram significativos: idade (RR: 1,03 (IC95%: 1,02-1,04)) e RRa (IC95%) 1,03 (1,02-1,03), sexo masculino, RR (IC95%) 1,76 (1,25-2,48) e RRa (IC95%) 1,03 (1,02-1,03) e displasia. Esofagite, metaplasia e esofagite eosinofílica não apresentaram probabilidade de risco. Observou-se alta probabilidade de exposição carcinogênica quanto a displasia ($p=0,002$) RR 5,83 (3,29-10,32), RRa 2,63 (1,45-4,78). Esofagite foi diagnosticado em 1.416 laudos do total da amostra. Ao correlacionar com metaplasia foi estatisticamente significativo (RR: 1,27; IC95%: 1,14-1,42). **Conclusão:** pacientes acima de 50 anos, sexo masculino, com displasia e ausência de esofagite apresentaram maior risco de esôfago de Barrett. Aqueles que apresentaram

metaplasia e eosinófilos ≥ 15 eos/CGA sem lesões acantose glicogênica e pólipos demonstraram risco de esofagite. A presença de metaplasia isoladamente não representou fator de risco para EB, embora esofagite pareça representar maior risco para o desenvolvimento de metaplasia. Displasia de baixo grau associou-se alta probabilidade carcinogênica.

Palavras-chave: Esôfago de Barrett; Lesões de mucosa; Metaplasia; Esofagite.

Abstract

Introduction: Columnar epithelium in the distal esophagus and biopsies with intestinal metaplasia define Barrett's esophagus (EB). The objective was to identify the association of EB and esophageal mucosa lesions in histopathological reports. **Methods:** a retrospective and cross-sectional study with 1953 reports of esophageal mucosa. **Results:** 1953 biopsies of esophageal mucosa lesions were analyzed. We identified 133 (6.8%) of Barrett's esophagus, 151 (7.7%) with *H.pylori* and of these, 17 (11.3%) ($p=0.041$) were associated with Barrett's esophagus. The mean age group was 52 years old (IQR 42.5-62.5), male prevalence (63.2%). Lesions associated with EB: metaplasia 23 (17.3%) ($p=0.004$); dysplasia 8 (6%) ($p<0.001$), and 8 (100%) had low-grade dysplasia ($p<0.001$) and esophagitis with 34 (25.6%) reports, 33 (97%) of the chronic type. No association with malignancy was identified. As for the gross and adjusted relative risks, the following were significant: age (RR: 1.03 (95%CI: 1.02-1.04)) and RRA (95%CI) 1.03 (1.02-1.03), male sex, RR (95%CI) 1.76 (1.25-2.48) and RRA (95%CI) 1.03 (1.02-1.03) and dysplasia. Esophagitis, metaplasia and eosinophilic esophagitis were not likely to be at risk. There was a high probability of carcinogenic exposure regarding dysplasia ($p=0.002$) RR 5.83 (3.29-10.32), RRA 2.63 (1.45-4.78). Esophagitis was diagnosed in 1,416 reports of the total sample. When correlating with metaplasia, it was statistically significant (RR: 1.27; 95%CI: 1.14-1.42). **Conclusion:** male patients over 50 years of age with dysplasia and absence of esophagitis had a higher risk of Barrett's esophagus. Those who had metaplasia and eosinophils ≥ 15 eos/AGC without lesions glycolytic acanthosis and polyps were at risk for esophagitis. The presence of metaplasia alone did not represent a risk factor for EB, although esophagitis seems to represent a greater risk for the development of metaplasia. Low-grade dysplasia was associated with a high carcinogenic probability.

Keywords: Barrett's Esophagus; Mucosal lesions; Metaplasia; Esophagitis.

Resumen

Introducción: El epitelio columnar en el esófago distal y las biopsias con metaplasia intestinal definen el esófago de Barrett (EB). El objetivo fue identificar la asociación de EB y lesiones de la mucosa esofágica en los informes histopatológicos. **Métodos:** estudio retrospectivo y transversal con informes de 1953 de mucosa esofágica. **Resultados:** Se analizaron 1953 biopsias de lesiones de mucosa esofágica. Identificamos 133 (6,8%) de esófago de Barrett, 151 (7,7%) con *H.pylori* y de estos, 17 (11,3%) ($p = 0,041$) se asociaron con esófago de Barrett. El grupo de edad promedio fue de 52 años (RIC 42,5-62,5), predominio masculino (63,2%). Lesiones asociadas a EB: metaplasia 23 (17,3%) ($p=0,004$); displasia 8 (6%) ($p<0,001$), y 8 (100%) presentaron displasia de bajo grado ($p<0,001$) y esofagitis con 34 (25,6%) reportes, 33 (97%) de tipo crónico. No se identificó asociación con malignidad. En cuanto a los riesgos relativos brutos y ajustados resultaron significativos: edad (RR: 1,03 (IC 95%: 1,02-1,04)) y RRA (IC 95%) 1,03 (1,02-1,03), sexo masculino, RR (IC 95% IC) 1,76 (1,25-2,48) y RRA (IC 95%) 1,03 (1,02-1,03) y displasia. No era probable que la esofagitis, la metaplasia y la esofagitis eosinofílica estuvieran en riesgo. Hubo una alta probabilidad de exposición cancerígena con respecto a la displasia ($p=0,002$) RR 5,83 (3,29-10,32), RRA 2,63 (1,45-4,78). La esofagitis fue diagnosticada en 1.416 informes de la muestra total. Al correlacionar con metaplasia fue estadísticamente significativo (RR: 1,27; IC95%: 1,14-1,42). **Conclusión:** los pacientes masculinos mayores de 50 años con displasia y ausencia de esofagitis tenían mayor riesgo de esófago de Barrett. Aquellos que tenían metaplasia y eosinófilos ≥ 15 eos/AGC sin lesiones, acantosis glucogénica y pólipos tenían riesgo de esofagitis. La presencia de metaplasia por sí sola no representó un factor de riesgo para EB, aunque la esofagitis parece representar un mayor riesgo para el desarrollo de metaplasia. La displasia de bajo grado se asoció con una alta probabilidad cancerígena.

Palabras clave: Esófago de Barrett; Lesiones mucosas; Metaplasia; Esofagitis.

1. Introdução

O esôfago é um órgão revestido por um epitélio pavimentoso estratificado, com presença de glândulas submucosas dispersas e seus ductos. O Esôfago de Barrett (EB) é definido pela American College of Gastroenterology, como a presença de epitélio colunar em esôfago distal, cujas biópsias confirmam a metaplasia intestinal (Degiovanni *et al.*, 2019). O EB é uma complicação associada à Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) e é uma lesão precursora do adenocarcinoma de esôfago. O espectro de lesão esofágica da DRGE inclui esofagite, metaplasia e adenocarcinoma esofágico, por ordem de prevalência.

A prevalência de EB é variável entre os continentes, sendo mais baixa na Ásia, grande parte da África e América do Sul (Silva *et al.*, 2014). De acordo com Bujanda e Hachem (2018), os fatores de risco associados à presença de EB são: raça caucasiana, homens, idade maior que 50 anos, obesidade central, história de DRGE, histórico de tabagismo, hérnia de hiato e

história familiar de EB. Além dos fatores descritos, existe uma correlação entre EB, DRGE e *Helicobacter Pylori* (HP) que demonstra a relação protetora da bactéria a partir de sua fisiopatologia, pois a diminuição da secreção de ácido estomacal resultante da colonização bacteriana diminui o refluxo do conteúdo gástrico protegendo consequentemente desfechos como esofagite, EB e adenoma esofágico. (Degiovani *et al.*, 2019).

A HP, é uma bactéria gram-negativa que infecta a mucosa do estômago e pode causar lesões de gravidade variável, apresentando-se como causa de um grande espectro de doenças como gastrite, úlceras pépticas e câncer de estômago. Dados estimam que 50% da população mundial seja afetada, e nos países emergentes a infecção ocorre, na maioria dos casos, ainda durante a infância. Embora a incidência e prevalência estejam diminuindo às custas da melhoria dos cuidados sanitários, a infecção pode ser considerada um fator protetor para outras condições clínicas (Frugis *et al.*, 2016).

A esofagite é uma inflamação no esôfago, ocorre em indivíduos com predisposição genética, nos quais a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), alergia alimentar e alterações da barreira epitelial e possivelmente da microbiota se combinam para permitir que os alérgenos alimentares penetram no epitélio e ativam receptores e células inflamatórias, incluindo eosinófilos (Vinit *et al.*, 2019). O desenvolvimento de metaplasia no EB, por sua vez, é um processo de adaptação da mucosa à inflamação crônica do tecido causada pelo pH ácido no refluxo gastroesofágico crônico, no qual há uma transformação de um tipo de tecido em outro e pode ocorrer devido a um estresse prolongado, cicatrização de feridas ou em resposta a uma estimulação tecidual anormal (Torres *et al.*, 2014). Além disso, pacientes com esôfago de Barrett apresentam comprometimento da contratilidade do corpo esofágico, caracterizada por amplitudes de contração reduzidas na parte inferior do esôfago.

Considerando o esôfago de Barrett uma lesão que requer acompanhamento contínuo, o presente estudo teve como objetivo identificar a correlação de Esôfago de Barrett e lesões de mucosa esofágica a partir de laudos histopatológicos, entre os anos de 2013 a 2018, de um laboratório de anatomia- patológica em Aracaju, Sergipe, Brasil.

2. Metodologia

Estudo descritivo, retrospectivo e transversal a partir da análise de 1953 laudos histopatológicos diagnosticados em um banco de dados de um laboratório de anatomia-patológica de Aracaju, Sergipe, Brasil. Os laudos foram catalogados de acordo com os anos: 2013 (362), 2014 (371), 2015 (349), 2016 (237), 2017 (341) e 2018 (293), sendo excluídos aqueles que não apresentavam informações que atendessem os objetivos do estudo, ou seja, presença ou não de esôfago de Barret e outras lesões associadas, bem como os laudos com informações incompletas. Para os laudos com descrição histopatológica de processo inflamatório, optou-se junto aos dois patologistas que laudaram todos os exames, caracterizar como esofagite. Utilizou-se planilha de excel e o software R Core Team 2020. O nível de significância adotado foi de 5%. Os dados foram analisados por meio de frequência absoluta e relativa percentual, mediana e intervalo quartil. Testes Qui-Quadrado de Pearson, Mann-Whitney e Teste Qui-Quadrado com simulações de Monte-Carlo foram aplicados para avaliar a hipótese de independência entre variáveis categóricas. O estudo foi aprovado pelo CEP/UNIT parecer nº 1.246.355.

3. Resultados

No período de 2013 a 2018, 1953 amostras de mucosa esofágica foram encaminhadas para estudo histopatológico de lesões de mucosa esofágica. Do total das amostras analisadas foram identificados 133 (6,8%) laudos com diagnóstico de esôfago de Barrett, 151(7,7%) com *helicobacter pylori* e desses, 17(11,3%) ($p=0,041$) tinham associação com esofago de Barrett. A faixa etária mediana dos portadores de EB foi de 52 anos, sendo 42,5-62,5 anos para o intervalo interquartil. O sexo masculino foi o mais prevalente representando 84 (63,2%) dos portadores. Eram procedentes da capital (Aracaju) 107 (81,7) laudos.

Dos 1953 laudos de mucosa esofagástrica, foram identificados 1.416 laudos com diagnóstico de esofagite e destes 34 (25,6%) apresentaram-se relacionada com esofago de Barrett. Dentre as lesões associadas com EB foram estatisticamente significativas: metaplasia, representando 23 (17,3%) (p=0,004) dos laudos, displasia com 8 (6%) (p<0,001) laudos, sendo que 8 (100%) possuíam displasia de baixo grau (p<0,001) e esofagite com 34 (25,6%) laudos, desses, 33 (97%) foram classificados do tipo crônico. Não foi identificado dentre os portadores de EB presença de lesão maligna. Entretanto, considerando a associação com *Helicobacter pylori*, os laudos de mucosa gástrica foram analisados no sentido de identificar a presença de atrofia gástrica associada a HP positivo e EB. Dos 17(11,3%) dos laudos HP positivo em associação com EB, 4 (3,1%) laudos apresentaram diagnóstico de atrofia gástrica, não havendo significância estatística (Tabela 1).

Tabela 1. Perfil epidemiológico e aspectos histopatológicos de portadores de esôfago de Barrett. Aracaju, 2013-2018.

	Esôfago de Barrett		p-valor
	Sim	Não	
Idade, Mediana (IIQ)	52 (42,5-62,5)	44 (32,5-55)	<0,001 ^M
Sexo, n (%)			
Feminino	49 (36,8)	933 (51,7)	0,001 ^Q
Masculino	84 (63,2)	871 (48,3)	
Procedência, n (%)			
Capital	107 (81,7)	1398 (81,8)	0,509 ^{QM}
Interior	24 (18,3)	294 (17,2)	
Demais Estados	0 (0)	17 (1)	
Metaplasia, n (%)	23 (17,3)	525 (28,8)	0,004 ^Q
Metaplasia Gástrica /			
Glândulas tipo gástrica em córion/			
Ectopia Gástrica em esôfago, n (%)	5 (100)	409 (96,9)	1,000 ^Q
Metaplasia Intestinal, n (%)	19 (14,3)	75 (4,1)	<0,001 ^Q
Metaplasia Intestinal Tipo, n (%)			
Focal	3 (75,0)	32 (91,4)	0,363 ^{QM}
Multifocal	1 (25,0)	1 (2,9)	
Difusa	0 (0)	1 (2,9)	
Não descrita	0 (0)	1 (2,9)	
Metaplasia Pancreática /Pâncreas Ectópico, n (%)	2 (1,5)	85 (4,7)	0,087 ^Q
Heterotopia Gástrica, n (%)	0 (0)	6 (0,3)	0,507 ^Q
Displasia, n (%)	8 (6)	13 (0,7)	<0,001 ^Q
Grau de Displasia, n (%)			
Baixo Grau	8 (100)	4 (30,8)	0,005 ^Q
Alto Grau	0 (0)	9 (69,2)	
Eosinófilos >=15 eos/ CGA, n (%)	1 (0,8)	77 (4,2)	0,048 ^Q
Hiperplasia Epitelial, n (%)	1 (0,8)	60 (3,3)	0,103 ^Q
Acantose Glicogênica, n (%)	0 (0)	31 (1,7)	0,129 ^Q
Xantelasma, n (%)	0 (0)	3 (0,2)	0,639 ^Q
Pólipos, n (%)	2 (1,5)	45 (2,5)	0,482 ^Q
Localização/Região do Pólipo, n (%)			
Proximal	0 (0)	4 (8,9)	0,102 ^{QM}
Médio	0 (0)	1 (2,2)	
Distal	2 (100)	9 (20)	
Não Descrita	0 (0)	31 (68,9)	
Tipos de Pólipos, n (%)			
Adenomatoso	0 (0)	2 (4,4)	0,148 ^{QM}
Inflamatório não ulcerado(erosão) /			
Hiperplásico não ulcerado (erosão)	0 (0)	12 (26,7)	
Inflamatório ulcerado (erosão) /			
Hiperplásico ulcerado(erosão)	0 (0)	1 (2,2)	
Esofágico /Papiloma escamoso esofágico	0 (0)	24 (53,3)	
Não descrito	2 (100)	6 (13,3)	
Esofagite, n (%)	34 (25,6)	1393 (76,5)	<0,001 ^Q
Classificação da Esofagite, n (%)			
Ativa/Aguda	0 (0)	102 (7,6)	0,168 ^Q
Crônica	33 (100)	1236 (92,4)	
Intensidade da Esofagite, n (%)			
Leve/discreta	13 (50)	792 (72,7)	0,034 ^Q
Moderada	13 (50)	291 (26,7)	

Intensa	0 (0)	7 (0,6)	
Tipos de Esofagite, n (%)			
Exsudativa	0 (0)	45 (6,1)	0,027 ^Q
Infecciosa	76 (100)	697 (93,9)	
Tipos de Esofagite Infecciosa, n (%)			
Monilíase Esofágica	0 (0)	117 (97,5)	*
Esofagite Herpética	0 (0)	3 (2,5)	
Malignidade/Neoplasia, n (%)	0 (0)	5 (0,3)	0,545 ^Q
Atrofia Gástrica	4 (3,1)	37 (2,2)	0,509 ^Q

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. IIQ – intervalo Interquartil. M – Teste de Mann-Whitney
 Q – Teste Qui-Quadrado de Pearson. QM – Teste Qui-Quadrado de Pearson com simulações de Monte-Carlo.
 Fonte: Autores.

A associação de esôfago de Barrett com a idade e o sexo demonstrou probabilidade de risco estatisticamente significativos ($p < 0,001$) com RR (IC95%) de 1,03 (1,02-1,04) e RRa (IC95%) de 1,03 (1,02-1,03) para idade e RR (IC95%) de 1,76 (1,25-2,48) e RRa (IC95%) 1,03 (1,02-1,03) para o sexo masculino. A presença de esofagite, metaplasia e esofagite eosinofílica apresentaram, nesta amostra, um risco relativo < 1 . Ao relacionar com displasia ($p = 0,002$), observou-se alta probabilidade de exposição carcinogênica (Tabela 2).

Tabela 2. Associação de esôfago de Barret e fatores de risco. Aracaju, 2013-2018.

	Esôfago de Barret		
	RR (IC95%)	RRa (IC95%)	p-valor
Idade	1,03 (1,02-1,04)	1,03 (1,02-1,03)	$< 0,001$
Sexo (Masculino /Feminino)	1,76 (1,25-2,48)	1,77 (1,28-2,45)	0,001
Esofagite	0,13 (0,09-0,18)	0,13 (0,09-0,19)	$< 0,001$
Metaplasia	0,54 (0,35-0,83)		
Eosinófilos ≥ 15 eos/CGA	0,18(0,03-1,29)		
Displasia	5,83 (3,29-10,32)	2,63 (1,45-4,78)	0,002

RR – Risco Relativo. RRa – Risco Relativo Ajustado. IC95% – Intervalo com 95% de confiança. Fonte: Autores.

Dos 1.416 laudos com diagnóstico de esofagite, a idade média dos pacientes foi de 44 anos (IIQ 33-55). Não houve relevância estatística quanto ao sexo e 1101 (82,1) laudos eram procedentes da capital. Foi estatisticamente significativo a associação com metaplasia, identificando-se em 474(33,2%) ($p < 0,001$) laudos, com esofagite eosinofilia ≥ 15 eos/ CGA ($p = 0,001$) em 72(5%) laudos, acantose glicogênica ($p < 0,001$) em 7(0,5%) laudos e 16(1,1%) tinham pólipos ($p < 0,001$). A presença de malignidade foi identificada em 4 (0,3%) laudos com diagnóstico de esofagite, não sendo estatisticamente significativo (Tabela 3).

Tabela 3. Aspectos epidemiológicos de portadores de esofagite diagnosticadas por estudo histopatológico de mucosa esofágica. Aracaju, 2018-2019.

	Esofagite		p-valor
	Sim	Não	
Idade, Mediana (IIQ)	44 (33-55)	45 (34-57)	0,194 ^M
Sexo, n (%)			
Feminino	705 (49,8)	277 (53,2)	0,200 ^Q
Masculino	711 (50,2)	244 (46,8)	
Procedência, n (%)			
Capital	1101 (82,1)	404 (81,0)	0,510 ^{QM}
Interior	226 (16,9)	98 (18,4)	
Demais Estados	14 (1,0)	3 (0,6)	
Metaplasia, n (%)	474 (33,2)	74 (14,1)	<0,001 ^Q
Metaplasia Gástrica /			
Glândulas tipo gástrica em córion/			
Ectopia Gástrica em esôfago, n (%)	375 (97,4)	39 (92,9)	0,104 ^Q
Metaplasia Intestinal, n (%)	79 (5,6)	15 (2,9)	0,016 ^Q
Metaplasia Intestinal Tipo, n (%)			
Focal	28 (90,3)	7 (87,5)	0,388 ^{QM}
Multifocal	2 (6,5)	0 (0)	
Difusa	0 (0)	1 (12,5)	
Não descrita	1 (3,2)	0 (0)	
Metaplasia Pancreática /Pâncreas Ectópico, n (%)	55 (3,9)	32 (6,1)	0,034 ^Q
Heterotopia Gástrica, n (%)	4 (0,3)	2 (0,4)	1,000 ^Q
Displasia, n (%)	12 (0,8)	9 (1,7)	0,098 ^Q
Grau de Displasia, n (%)			
Baixo Grau	4 (33,3)	8 (88,9)	0,011 ^Q
Alto Grau	8 (66,7)	1 (11,1)	
Eosinófilos 9(0,3%), n (%)	72 (5,0)	6 (1,1)	<0,001 ^Q
Hiperplasia Epitelial, n (%)	40 (2,8)	21 (4,0)	0,180 ^Q
Acantose Glicogênica, n (%)	7 (0,5)	24 (4,6)	<0,001 ^Q
Xantelasma, n (%)	1 (0,1)	2 (0,4)	0,121 ^Q
Pólipos, n (%)	16 (1,1)	31 (5,9)	<0,001 ^Q
Localização/Região do Pólipo, n (%)			
Proximal	2 (12,5)	2 (6,5)	0,254 ^{QM}
Médio	0 (0)	1 (3,2)	
Distal	6 (37,5)	5 (16,1)	
Não Descrita	8 (50)	23 (74,2)	
Tipos de Pólipos, n (%)			
Adenomatoso	0 (0)	2 (6,5)	0,018 ^{QM}
Inflamatório não ulcerado(erosão) /			
Hiperplásico não ulcerado (erosão)	6 (37,5)	6 (19,4)	
Inflamatório ulcerado (erosão) /			
Hiperplásico ulcerado(erosão)	1 (6,3)	0 (0)	
Esofágico /Papiloma escamoso esofágico	4 (25)	20 (64,5)	
Não descrito	5 (31,3)	3 (9,7)	
Malignidade/Neoplasia, n (%)	4 (0,3)	1 (0,2)	0,726 ^Q
Atrofia Gástrica	27 (2,1)	14 (2,8)	0,375 ^Q

n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. IIQ – intervalo Interquartil. M – Teste de Mann-Whitney. Q – Teste Qui-Quadrado de Pearson. QM – Teste Qui-Quadrado de Pearson com simulações de Monte-Carlo. Fonte: Autores.

Dentre as lesões associadas com esofagite, metaplasia demonstrou um risco aumentado, em torno de RR (IC 95%) 1,7 (1,14-1,42) e RRa (IC95%) de 1,27 (1,14-1,42) bem eosinófilos que apresentou RR (IC 95%) de 1,28 (1,01-1,62) e RRa (IC95%) de 1,31 (1,03-1,67). Acantose glicogênica (p=0,003) com RR (IC 95%) 0,31 (0,14-0,64) e RRa (IC95%) 0,32 (0,15-0,67) e pólipos (p=0,004) com RR (IC 95%) 0,46 (0,28-0,75) e RRa (IC95%) 0,49 (0,30-0,80), não se apresentaram como fator de risco, demonstrando provável fator de proteção (Tabela 4).

Tabela 4. Correlação quanto os fatores de risco e esofagite a partir da análise de laudo histopatológico da mucosa esofágica Aracaju, 2013-2018.

	Esofagite		
	RR (IC95%)	RRa (IC95%)	p-valor
Metaplasia	1,27 (1,14-1,42)	1,27 (1,14-1,42)	<0,001
Eosinófilos ≥ 15 eos/ CGA	1,28 (1,01-1,62)	1,31 (1,03-1,67)	0,025
Acantose Glicogênica	0,31 (0,14-0,64)	0,32 (0,15-0,67)	0,003
Pólipos	0,46 (0,28-0,75)	0,49 (0,30-0,80)	0,004

RR – Risco Relativo. RRa – Risco Relativo Ajustado. IC95% – Intervalo com 95% de confiança. Fonte: Autores.

4. Discussão

O Esôfago de Barrett é uma mudança metaplásica do epitélio de revestimento da mucosa esofágica, na qual o epitélio escamoso normal é substituído por um epitélio especializado ou epitélio colunar intestinal (Silva *et al.*, 2015). Embora a metaplasia de Barrett seja considerada intestinal por conter células calciformes e expressar alguns marcadores intestinais, também contém células do tipo gástrico que expressam proteínas gástricas, como claudina 18 e TFF2 (Que *et al.*, 2019). Essa substituição ocorre em resposta à exposição progressiva da mucosa do esôfago ao conteúdo gástrico (refluxo ácido, alcalino ou misto). O EB é uma das complicações da doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) que, associada com um aumento da proliferação celular e turnover, pode progredir para displasia. Fatores de risco estão relacionados ao esôfago de Barrett, tais como: sexo masculino, idade avançada, história familiar da doença, DRGE de longa data, tabagismo, obesidade e raça caucasiana (Sharma N, 2016).

O esôfago de Barrett é duas a três vezes mais comum em homens do que em mulheres (Cook *et al.*, 2005) e a probabilidade de encontrar EB na endoscopia aumenta com a idade. Não se sabe ao certo a razão dessa disparidade, entretanto, algumas hipóteses são discutidas. Banki e (2005) discute algumas prováveis hipóteses para que o sexo feminino seja menos acometido. Tal fato estaria relacionada a mucosa escamosa do esôfago feminino que seria mais resistente às lesões, ou que os hormônios femininos, incluindo o estrogênio, induziriam um efeito protetor. Outras explicações seriam a doença de refluxo menos grave nas mulheres do que os homens, ou que a natureza do material que elas refluem é diferente. No presente trabalho a prevalência de esôfago de Barrett encontrada em laudos histopatológicos de esôfago foi em torno de 6,8%, ocorrendo maior prevalência entre o sexo masculino, correspondendo a 63,2% (84) laudos. Além disso, a faixa etária mediana dos portadores de EB, em nosso estudo, foi de 52 anos (IIQ 42,5-62,5). Estudo recente realizado por Fabian e Leung (2021), cita que os homens são muito mais propensos do que as mulheres em uma proporção de 2:1 ou 3:1 para EB, e que, pacientes mais velhos, são mais propensos do que os mais jovens a serem acometidos, corroborando com dados do presente estudo.

Embora controverso, evidências têm sido apresentadas quanto a uma correlação entre *H. pylori* e EB, no sentido da possibilidade da redução do risco para o desenvolvimento de EB. Todavia, ainda é desconhecido, ao certo, o mecanismo de ação envolvido. Estudo realizado por Du (2021) revelou o efeito protetor da bactéria HP em pacientes com EB, e trouxe, como principal mecanismo, a influência da HP na secreção de ácido gástrico e seu efeito sobre o refluxo gástrico. No presente estudo, do total daqueles que apresentavam EB, 11,3% (17) tinham *H. pylori* positivo, sendo 3,1% (4) diagnosticados com atrofia gástrica. Não foi identificado, no estudo se, nos pacientes acometidos de EB e *H. pylori* positivo, a bactéria representasse como sendo um fator protetor para o EB. Autores relataram essa condição de proteção da HP quando associada à esofagite de refluxo e DRGE (Na, *et al.*, 2020).

A correlação esofagite, metaplasia e esofagite eosinofílica não demonstraram relação de risco para esôfago de Barrett, visto que, a probabilidade de desenvolver o evento no grupo exposto é pequena, quando analisada isoladamente. Sendo a metaplasia um processo de reprogramação de células precursoras que vão se diferenciando por novas vias e durante um tempo, o risco de transformação maligna é lento. Estudos populacionais de seguimento de EB sobre a incidência de adenocarcinoma,

tiveram como base registros histopatológicos e registros endoscópicos. Os autores incluíram o diagnóstico de EB com metaplasia intestinal, pacientes sem displasia e displasia de baixo grau. Observaram um risco anual para malignização muito baixo, ficando em torno de 0,12% em homens e 0,08 e 0,05% para as mulheres (Artifon *et al.*, 2015). O fato de estar havendo uma incidência maior, nas últimas décadas do adenocarcinoma de esôfago, avaliar e fazer seguimentos dos portadores de EB torna-se justificada. Neste estudo quando associado EB versus displasia ($p=0,002$), observou-se alta probabilidade de exposição carcinogênica.

Sabe-se que a esofagite de refluxo é um fator preditivo para o esôfago de Barrett, desde que se instale e desenvolva um processo de metaplasia. Souza (2017), utilizando ratos e humanos, desenvolveu um estudo para melhor compreender a patogênese da esofagite de refluxo e sua contribuição para o desenvolvimento do esôfago de Barrett. Para esse autor, a esofagite de refluxo se desenvolve como uma lesão inflamatória mediada por citocinas, visto que, os principais componentes do refluxo gastroesofágico induzem HIF-2 α que aumenta a atividade transcricional do NF- κ B, resultando na produção de moléculas pró-inflamatórias, incluindo quimiocinas que atraem linfócitos T. Assim, no esôfago, a inflamação crônica devido à esofagite de refluxo danifica o epitélio escamoso e permite sua substituição por um epitélio colunar anormal, resultando no esôfago de Barrett.

Ao correlacionar a esofagite versus metaplasia, enquanto fator de risco relativo, observou-se um resultado estatisticamente significativo para um maior risco de esofagite na presença de metaplasia (RR: 1,27; IC95%: 1,14 - 1,42) e de eosinófilos (RR: 1,28; IC95%: 1,01-1,62). No contexto esofagite e EB, enquanto fator de risco, observou-se um risco relativo (RR) de 0,13; IC95%: 0,09-0,18), indicando, a priori, um possível fator de proteção ou um menor risco de desenvolver EB no grupo exposto. Entretanto, parece divergir da literatura, como foi determinado em um estudo por Ronkainen (2011), que se propôs determinar se doença do refluxo não erosiva e/ou esofagite erosiva seriam fatores de risco para EB, em um cenário de base populacional. Os autores concluíram que a esofagite erosiva aumenta o risco de EB além de descobrirem que a esofagite erosiva foi um fator de risco independente para EB. Autores (Marques de Sá *et al.*, 2020) avaliaram a prevalência global de EB de acordo com as diretrizes mais recentes. Entretanto, consideraram que a presença de esofagite foi fonte de viés, provavelmente por dificultar o diagnóstico de EB.

Outras lesões histopatológicas como acantose gliconeogênica (AG) e pólipos foram estatisticamente significativas quando associadas a esofagite. Sabe-se que a AG é uma lesão benigna frequentemente encontrada na endoscopia digestiva alta, vista como placas mucosas ovais, levemente elevadas e esbranquiçadas de 0,2 a 1,5 cm (Yilmaz, 2020). Neste estudo, a associação de AG (RR: 0,31; IC95%: 0,14-0,64) e de pólipos (RR: 0,46; IC95%: 0,28-0,75), parece ter se revelado como prováveis fatores protetivos para a esofagite. Entretanto, os artigos encontrados na literatura não levam a uma conclusão a respeito dessa relação. Schulz (2018), em estudo com laudos histopatológicos de mucosa esofágica, identificaram que a acantose glicogênica e a presença de pólipos são prevalência na porção distal do esôfago e as definem como lesões sem potencial de malignidade quando identificadas em laudos histopatológicos. Ao mesmo tempo, a esofagite foi mais frequente naqueles com AG no grupo de refluxo ($p<0,05$), e o risco de esofagite foi 6,6 vezes maior naqueles com AG em estudo realizado por Yilmaz (2020). O tamanho da amostra pode ter sido uma limitação para que se estabelecesse uma melhor correlação de risco entre os eventos estudados.

5. Conclusão

Duas condições foram observadas a partir de amostras de biópsias de mucosa esofagostômica - esôfago de Barrett e esofagite. A idade avançada foi mais prevalente no EB, enquanto a esofagite foi representada por indivíduos na quarta década de vida. O sexo masculino foi prevalente em ambas as patologias. A presença de outras lesões foram avaliadas no sentido de se observar a relação, enquanto fator de risco na probabilidade de desfecho dos eventos. A associação de esofagite, metaplasia e esofagite eosinofílica com esôfago de Barrett não representaram fatores de risco. O índice de malignização na presença de metaplasia para o processo de transformação em EB foi compatível com a literatura. Em relação a lesões de displasia observou-

se alta probabilidade de exposição carcinogênica. A lesão de esofagite parece representar um maior risco para o desenvolvimento de metaplasia. Ao correlacionar metaplasia versus esôfago de Barrett, essa relação não se revelou como fator carcinogênico isoladamente. Não se pode afirmar que a presença de *helicobacter pylori* represente fator de proteção para esofagite. No entanto, lesões como acantose glicogenica e pólipos revelaram-se como fator de proteção para esofagite distal.

Estudos futuros poderão contribuir para melhor compreensão da correlação entre fatores de proteção no processo de evolução de esofagite e esôfago de Barrett, bem como a relação de *helicobacter pylori* enquanto fator de proteção para esofagite.

Referências

- Artifon, E. L. A., Otoch, J. P., Castão, R., & Vilela, T. (2015). Ensino da Endoscopia com modelos Ex Vivo e simulador virtual. *Endoscopia digestiva oncológica: diagnóstica e terapêutica*. Rio de Janeiro: Revinte
- Banki, F., Demeester, S. R., Mason, R. J., Campos, G., Hagen, J. A., Peters, J. H., Bremner, C. G., & Demeester, T. R. (2005). Barrett's esophagus in females: a comparative analysis of risk factors in females and males. *The American journal of gastroenterology*, 100(3), 560–567. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40962.x>
- Bujanda, D. E., & Hachem, C. (2018). Barrett's Esophagus. *Missouri medicine*, 115(3), 211–213.
- Cook, M. B., Wild, C. P., & Forman, D. (2005). A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *American journal of epidemiology*, 162(11), 1050–1061. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi325>
- Degiovani, M., Ribas, C. A. P. M., Czczeko, N. G., Parada, A. A., Fronchetti, J. de A., & Malafaia, O. (2019). Existe relação entre o *helicobacter pylori* e metaplasia intestinal nas epitelações colunares curtas até 10 MM no esôfago distal? *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 32. <https://www.scielo.br/j/abcd/a/Jzwq56NC68yPnmmxqyQRpD/abstract/?lang=pt>
- Du, Y. L., Duan, R. Q., & Duan, L. P. *Helicobacter pylori* infection is associated with reduced risk of Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *BMC Gastroenterol* 21, 459 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02036-5>
- Fabian, T., & Leung, A. (2021). Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Carcinoma. *The Surgical clinics of North America*, 101(3), 381–389. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2021.03.001>
- Frugis, S., Czczeko, N. G., Malafaia, O., Parada, A. A., Poletti, P. B., Secchi, T. F., Degiovani, M., Rampanazzo-Neto, A., & D'agostino, M. D. (2016). Prevalência do *helicobacter pylori* há dez anos comparada com a atual em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 29, 151–154. <https://www.scielo.br/j/abcd/a/zH4sMCmpLvW5wBL5xt4Wd7G/abstract/?lang=pt>
- Kountouras, J., Doulberis, M., Papaefthymiou, A., Polyzos, S. A., Vardaka, E., Tzivras, D., Dardiotis, E., Deretzi, G., Giartza-Taxidou, E., Grigoriadis, S., & Katsinelos, P. (2019). A perspective on risk factors for esophageal adenocarcinoma: emphasis on *Helicobacter pylori* infection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1452(1), 12–17. <https://doi.org/10.1111/nyas.14168>
- Iyer, P. G., & Kaul, V. (2019). Barrett Esophagus. *Mayo Clinic proceedings*, 94(9), 1888–1901. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.032>
- Marques de Sá, I., Marcos, P., Sharma, P., & Dinis-Ribeiro, M. (2020). The global prevalence of Barrett's esophagus: A systematic review of the published literature. *United European Gastroenterology Journal*, 8(9), 1086–1105. <https://doi.org/10.1177/2050640620939376>
- Na, H. K., Lee, J. H., Park, S. J., Park, H. J., Kim, S. O., Ahn, J. Y., Kim, D. H., Jung, K. W., Choi, K. D., Song, H. J., Lee, G. H., & Jung, H. Y. (2020). Effect of *Helicobacter pylori* eradication on reflux esophagitis and GERD symptoms after endoscopic resection of gastric neoplasm: a single-center prospective study. *BMC gastroenterology*, 20(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01276-1>
- Passos M. (2007). Infecção pelo *Helicobacter pylori*: prevalência e associação com lesões gástricas [*Helicobacter pylori* infection: prevalence and association with gastric lesions]. *Arquivos de gastroenterologia*, 44(2), 91–92. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032007000200001>
- Que, J., Garman, K. S., Souza, R. F., & Spechler, S. J. (2019). Pathogenesis and Cells of Origin of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*, 157(2), 349–364.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.072>
- Ronkainen, J., Talley, N. J., Storskrubb, T., Johansson, S. E., Lind, T., Vieth, M., Agréus, L., & Aro, P. (2011). Erosive esophagitis is a risk factor for Barrett's esophagus: a community-based endoscopic follow-up study. *The American journal of gastroenterology*, 106(11), 1946–1952. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.326>
- Silva, P. H. A.; Fernandes, F. A. L.; Pontes, K. R. S.; Araujo, M. K.M.; Souza, D. L. B.; Correia, L.P.M.P. Prevalência do Esôfago de Barrett em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta em hospital universitário - Natal - RN. *GED gastroenterol. endosc. dig.* 2015; 34(2):47-53.
- Souza R. F. (2017). Reflux esophagitis and its role in the pathogenesis of Barrett's metaplasia. *Journal of gastroenterology*, 52(7), 767–776. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1342-1>
- Schulz, M. K., Biancardi, M. R., Fernandes, D., Almeida, L. Y. de, Bufalino, A., & Leon, J. E. (2018). Glycogenic acanthosis on mouth clinically present as white plaque. *RGO, Rev Gaúch Odontol.* 66 (3), 274-277.
- Sharma, N., & Ho, K. Y. (2016). Risk Factors for Barrett's Oesophagus. *Gastrointestinal tumors*, 3(2), 103–108. <https://doi.org/10.1159/000445349>

Torres, T. P., Caponi, L. G. F., Stafin, I., de Araujo, J. N., & Guedes, V. R. (2014). Critérios Morfológicos no Esôfago de Barrett. *HU Revista*, 39(1 e 2). Recuperado de <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/2062>

Vinit, C., Dieme, A., Courbage, S., Dehaine, C., Dufeu, C. M., Jacquemot, S., Lajus, M., Montigny, L., Payen, E., Yang, D. D., & Dupont, C. (2019). Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 26(3), 182–190. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.02.005>

Yilmaz N. The relationship between reflux symptoms and glycogenic acanthosis lesions of the oesophagus. *Prz Gastroenterol.* 2020;15(1):39-43. doi:10.5114/pg.2019.85248