

Técnicas minimamente invasivas para rastreamento do Esôfago de Barrett: uma revisão de literatura

Minimally invasive techniques for screening Barrett's Esophagus: a literature review

Técnicas mínimamente invasivas para el cribado del Esófago de Barrett: una revisión de la literatura

Raphael Teixeira Ribeiro^{1*}, Adriana Rodrigues Ferraz¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar métodos menos invasivos que poderiam ser usados para rastreamento populacional do Esôfago de Barrett como alternativa à endoscopia convencional. **Métodos:** Trata-se de uma abordagem qualitativa, realizado por meio de uma revisão integrativa de literatura. Foi realizada uma busca por trabalhos prévios nas plataformas National Library of Medicine e a Biblioteca Virtual de Saúde utilizando os descritores "Screening", "Barrett Esophagus" e "Endoscopy". Foram incluídos no estudo artigos completos, em inglês, publicados no período de 2010 a Abril de 2021, com delineamento experimental ou observacional e o Esôfago de Barrett como assunto principal. **Resultados:** Foi observado que tanto a endoscopia transnasal quanto por cápsula de vídeo foram mais bem aceitos e tolerados pelos pacientes durante o rastreamento apesar da menor acurácia em relação à endoscopia convencional. O uso da esponja em cápsula para a pesquisa do fator trifólio 3 apresentou alta especificidade e obteve êxito na amostragem para pesquisa de marcadores de DNA metilado, promissores para o diagnóstico. **Considerações finais:** Ainda permanece sendo um desafio elaborar um programa de rastreamento para o Esôfago de Barrett. Estudos nesta área estão em andamento e tem como foco principal o desenvolvimento desses métodos.

Palavras-chave: Esôfago de Barrett, Programas de rastreamento, Endoscopia.

ABSTRACT

Objective: To analyze less invasive methods that could be used for population screening for Barrett's Esophagus as an alternative to conventional endoscopy. **Methods:** This is a qualitative approach, conducted through an integrative literature review. A search for previous works was performed in the National Library of Medicine and the Virtual Health Library platforms using the descriptors "Screening", "Barrett Esophagus" and "Endoscopy". The study included complete articles, in English, published from 2010 to April 2021, with experimental or observational design and Barrett's Esophagus as the main subject. **Results:** It was observed that both transnasal and capsule video endoscopy were better accepted and tolerated by patients during screening despite lower accuracy compared to conventional endoscopy. The use of the capsule sponge for trefoil factor 3 showed high specificity and was successful in sampling for methylated DNA markers, promising for the diagnosis. **Final considerations:** It still remains a challenge to design a screening program for Barrett's Esophagus. Studies in this area are ongoing and have as their main focus the development of such methods.

Keywords: Barrett esophagus, Mass screening, Endoscopy.

RESUMEN

Objetivo: Examinar los métodos menos invasivos que podrían utilizarse para el cribado poblacional del Esófago de Barrett como alternativa a la endoscopia convencional. **Métodos:** Se trata de un enfoque cualitativo, realizado mediante una revisión bibliográfica integradora. Se ha realizado una búsqueda de trabajos anteriores en las plataformas National Library of Medicine y la Biblioteca Virtual de Salud utilizando los términos "Screening", "Barrett Esophagus" y "Endoscopy". El estudio incluyó artículos completos, en

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

inglês, publicados desde 2010 hasta abril de 2021, com designo experimental u observacional y el Esófago de Barrett como tema principal. **Resultados:** Se observó que tanto la videoendoscopia transnasal como la de cápsula fueron mejor aceptadas y toleradas por los pacientes durante el cribado, a pesar de su menor precisión en comparación con la endoscopia convencional. El uso de la esponja de la cápsula para la investigación del factor trébol 3 mostró una alta especificidad y tuvo éxito en el muestreo de los marcadores de ADN metilado, prometedor para el diagnóstico. **Consideraciones finales:** Sigue siendo un reto diseñar un programa de cribado del esófago de Barrett. Los estudios en este ámbito están en curso y tienen como objetivo principal el desarrollo de estos métodos.

Palabras clave: Esófago de Barrett, Tamizaje masivo, Endoscopia.

INTRODUÇÃO

O Esófago de Barrett (EB) é uma doença pré-maligna que predispõe o paciente ao risco de desenvolver Adenocarcinoma de Esófago (ACE). Essa doença ocorre entre outros motivos, pela exposição persistente do epitélio escamoso do esófago distal ao refluxo gastroduodenal provocando a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), que é uma inflamação crônica deste epitélio (BUJANDA DE e HACHEM C, 2018; KUIPERS EJ e SPAANDER MC, 2018). Desta forma, o epitélio escamoso se transforma em um epitélio colunar com células caliciformes para se adaptar ao dano sofrido, esta modificação é chamada de metaplasia intestinal. Por causa disto, a maioria dos indivíduos tornam se assintomáticos e não procuram atendimento médico tornando difícil estimar com precisão a prevalência do EB (CHANDRASEKAR VT, et al., 2016).

Nos últimos anos o número de casos de ACE e sua mortalidade têm aumentado nos países desenvolvidos. O atraso no diagnóstico de ACE resulta em uma mortalidade de mais de 80% em cinco anos, por isso o EB como seu principal fator de risco deve ser tão logo diagnosticado e tratado, além de ser fundamental elaborar uma estratégia de vigilância adequada (SOSTRES C, et al., 2013; STEELE D, et al., 2019). O ACE normalmente é diagnosticado em pacientes com EB que não tiveram o diagnóstico ou que não passaram por vigilância previamente (MANSOUR NM, et al., 2017). A vigilância endoscópica tem o objetivo de identificar as lesões pré-cancerosas no estágio inicial e intervir com medidas curativas (CHANDRASEKAR VT, et al., 2016).

Dados recentes estimam uma prevalência de EB em 1-2% da população em geral e o risco de evoluir para ACE é de 0,12-0,5%, por esse motivo além da falta de um instrumento custo-efetivo e um método de avaliação de risco apurado e largamente aceito, o rastreamento da população em geral não é recomendada (STEELE D, et al., 2019). Atualmente ela é indicada para uma população-alvo que são os pacientes que além de terem DRGE crônica tenham outros fatores de risco como o sexo masculino, idade avançada (>50 anos), obesidade central, tabagismo, história familiar de EB ou de ACE (IYER PG e KAUL V, 2019).

No entanto, existem algumas limitações neste critério de rastreamento, um programa para tal requereria uma logística elaborada e recursos financeiros grandes, mesmo que voltados para a população-alvo (SOSTRES C, et al., 2013). A DRGE tem alta prevalência, dependendo do país pode afetar aproximadamente 30% da população adulta (TARASZEWSKA A, 2021). Ainda, mais de 90% dos pacientes diagnosticados com ACE não tiveram o diagnóstico de EB definido anteriormente e mais de 40% dos pacientes com ACE e muitos com EB não apresentam sintomas anteriores de DRGE (SANGHI V e THOTA PN, 2019). Outra questão é que apesar da endoscopia digestiva alta ser o padrão ouro para o rastreamento, ela tem custos elevados com sedação, exame histopatológico, ao próprio exame, além de ser invasiva e haver pequeno risco de complicação (AMADI C e GATENBY P, 2017; MANSOUR NM, et al., 2017).

Têm surgido técnicas mais econômicas, menos invasivas que a endoscopia digestiva alta e que podem ser feitas sem sedação como a endoscopia transnasal, a endoscopia por cápsula de vídeo e o uso de uma esponja de poliuretano para coleta de amostras citológicas do esófago (SANGHI V e THOTA PN, 2019; MANSOUR NM, et al., 2017).

A esponja fica contida em uma cápsula a base de gelatina e presa a um fio. Após a ingestão, a cápsula se dissolve no estômago e libera a esponja que ao ser puxada escova toda a mucosa esofágica recolhendo assim células para identificar o fator trifólio 3 (TFF3), um biomarcador de metaplasia intestinal (STEELE D, et

al., 2019). Há também a possibilidade de seu uso para o estudo de biomarcadores epigenéticos que podem estar relacionados com a progressão neoplásica (WANG Z, et al., 2019).

A endoscopia transnasal é uma técnica em que um endoscópio fino é inserido no esôfago através das narinas usando apenas anestésico tópico. Pode ser feito em um ambiente hospitalar ou ambulatorial (STEELE D, et al., 2019). A endoscopia por cápsula de vídeo é uma técnica de imagem não invasiva que não precisa de sedação, visualiza o esôfago através de câmeras e não precisa de biópsia (SANGHI V e THOTA PN, 2019).

A fim de contornar as limitações e melhorar a eficiência do rastreamento, essas técnicas estão sendo estudadas e aprimoradas. Desta forma, o objetivo desta revisão de literatura foi analisar métodos menos invasivos que poderiam ser usados para rastreamento populacional do Esôfago de Barrett como alternativa à endoscopia convencional.

MÉTODOS

Trata-se de uma abordagem qualitativa, realizado por meio de uma revisão integrativa de literatura. Os dados foram coletados em Base de Dados Virtuais. Para tal utilizou-se a *National Library of Medicine* (PubMed) e a *Biblioteca Virtual de Saúde* (BVS), na seguinte Base de informação: *Literatura Internacional em Ciência da Saúde* (MEDLINE).

Os descritores utilizados para a busca dos artigos foram “*Screening*”, “*Barrett Esophagus*” e “*Endoscopy*”, utilizando o operador booleano “*AND*”. Para realizar esta revisão de literatura foi feita a escolha do tema, seguido da definição dos fatores de elegibilidade e dos critérios de inclusão e exclusão. Após isso, as publicações foram examinadas e selecionadas das bases de dados e, por fim, foram apresentados os resultados (PEREIRA AS, et al., 2018).

Foram incluídos no estudo artigos completos, em inglês, com delineamento experimental ou observacional e que tinham como assunto principal a doença Esôfago de Barrett. Foram selecionados aqueles publicados no período de 2010 a Abril de 2021 devido à relevância de artigos, neste período, sobre o tema abordado. Por fim, foram excluídos os artigos que não tinham relação clara com o tema e que não tratavam das técnicas para rastreamento da doença citadas na introdução, além de artigos duplicados.

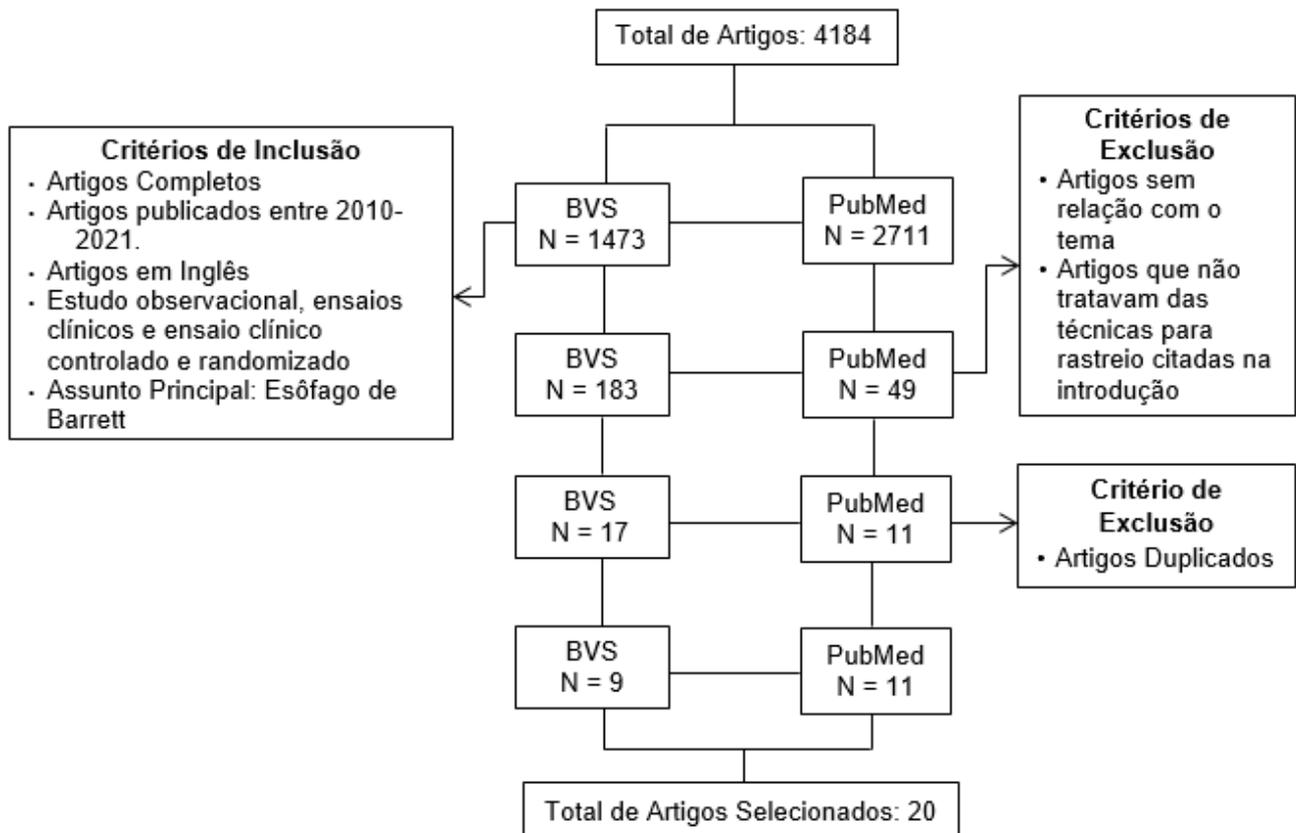
RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 4184 artigos. Foram encontrados 2711 artigos na base de dados PubMed e 1473 artigos na BVS. Ao aplicar os critérios de inclusão e exclusão, foram retirados 8 artigos por estarem duplicados entre as plataformas e então selecionados 20 artigos, 11 artigos na base de dados PubMed e 9 artigos na BVS, conforme apresentado na **Figura 1**.

Dos 20 estudos selecionados 7 são estudos clínicos randomizados controlados, 5 estudos de caso controle, 6 estudos de coorte, 2 estudos transversais. Dos artigos selecionados, dois estudos relacionaram a Endoscopia Transnasal (ETN) e a Endoscopia por Cápsula de Vídeo (ECV) com o método endoscópico padrão (EDG) quanto a preferência do paciente e a viabilidade para o rastreamento de EB. Um estudo relacionou a ECV com a ETN quanto a aceitação, tolerabilidade e acurácia para o rastreamento e outro analisou somente a acurácia, segurança e tolerabilidade da ECV.

Seis estudos relacionaram a ETN com a EDG quanto à aceitação, tolerabilidade, preferência e desempenho diagnóstico, outros dois estudos analisaram a viabilidade, segurança, tolerabilidade e rendimento somente da ETN; Três estudos relacionaram o uso da esponja em cápsula para pesquisa do fator trifólio 3 (Cytosponge™ - TFF3) com a EDG quanto a segurança, aceitação e acurácia. Um estudo pesquisou o uso de biomarcadores moleculares para estratificar o paciente quanto ao grau de displasia e quatro estudos pesquisaram possíveis marcadores de DNA metilado (MDMs) que fossem precisos no diagnóstico de EB, em amostras citológicas de esponja em cápsula esofágica e avaliaram a segurança e tolerabilidade da cápsula pelo paciente.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde.



Fonte: Ribeiro RT e Ferraz AR, 2021.

Os resultados mostraram que a ETN e a ECV são métodos viáveis, bem aceitos e tolerados durante o rastreamento, e não apresentaram efeitos adverso graves, ambos tiveram maiores preferências do que a EDG. De acordo com cinco estudos a ETN teve uma precisão no diagnóstico endoscópico comparável a EDG, porém para dois estudos a ETN não foi boa para o diagnóstico histológico quanto a EDG. Um dos estudos observou que a ECV teve a menor acurácia em relação a ETN e a EDG, mas outro concluiu que embora ainda possa melhorar, ela é eficaz para avaliar a mucosa esfágica e por isso poderia ser vista como uma possibilidade no rastreamento de EB. Quando analisada a esponja em cápsula (Cytosponge™-TFF3), foi observado nos três estudos que é um método viável, seguro e bem tolerado, além de possuir uma especificidade para detectar EB maior que 90%.

Os estudos que pesquisaram os MDMs usaram a esponja em cápsula para colher as células do esôfago e também concluíram que ela é um método seguro e foi bem tolerado pelos pacientes. Os MDMs relatados com maior precisão para diagnosticar EB foram: *TFPI2*, *TWIST1*, *ZNF345*, *ZNF569*, *VAV3*, *ZNF682*, *NDRG4*, *FER1L4*, *ZNF568*, *p16*, *NELL1*, *TAC1* e *AKAP12*. Esses marcadores individualmente ou associados puderam alcançar ótima acurácia para diagnosticar EB tomando a abordagem molecular promissora no diagnóstico precoce.

Por fim, foram relatados por dois estudos que a presença de sintomas gastrointestinais e a experiência prévia do exame endoscópico foram preditivos do interesse do paciente em participar do rastreamento. As conclusões de cada estudo podem ser observadas no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo, métodos relacionados e principais conclusões.

Autores (Ano)	Tipo de estudo (n)	Métodos	Principais Conclusões
Fitzgerald RC, et al. (2020)	Estudo Clínico Randomizado controlado (n=13514)	Cytosponge™ -TFF3 x Endoscopia padrão	O Cytosponge™ -TFF3 é um teste viável, bem aceito e seguro para se administrar no ambiente clínico. Resulta em uma melhor detecção do EB. A especificidade do procedimento para detectar EB, displasia ou câncer é estimada em 94%.
Iyer PG, et al. (2020)	Estudo de caso controle (n=295)	MDMs + EsophaCap™ x Endoscopia Padrão	Usando uma abordagem molecular, os MDMs (VAV3 e ZNF682) obtidos a partir de amostras do EsophaCap™ são promissores, seguro e preciso para a detecção de EB. O EsophaCap™ foi bem tolerado e a maioria dos participantes o preferiram ao invés da endoscopia.
Sami SS, et al. (2019)	Estudo Coorte (n=200)	Endoscopia Transnasal x Endoscopia Padrão	O EG Scan™ é seguro e detecta EB com sensibilidade e especificidade acima de 90%. Uma proporção maior de pacientes preferiu o EG Scan™ à endoscopia convencional.
Wang Z, et al. (2019)	Estudo de caso controle (n=80)	MDMs + EsophaCap™ x Endoscopia Padrão	EsophaCap™ é um dispositivo minimamente invasivo, seguro e tolerável. Combinado a um painel de biomarcadores epigenéticos (p16, HPP1, NELL1, TAC1 e AKAP12) se provou uma estratégia promissora e de baixo custo para o diagnóstico de EB.
Blevins CH, et al. (2018)	Estudo Clínico Randomizado Controlado (n=209)	Endoscopia Transnasal x Endoscopia Padrão	Devido à boa tolerabilidade, a endoscopia transnasal pode ser viável para o rastreamento de EB. A preferência do paciente pelas endoscopias transnasal e padrão foi igual.
Chettouh H, et al. (2018)	Estudo de caso controle (n=278)	MDMs + Cytosponge™ x Endoscopia Padrão	TFPI2, TWIST1, ZNF345 e ZNF569 se mostraram promissores como biomarcadores metilados no diagnóstico de EB quando usados em combinação.
Iyer PG, et al. (2018)	Estudo de caso controle (n=92)	MDMs + EsophaCap™ x Endoscopia Padrão	Um painel de 2 marcadores (VAV3 + ZNF682) produziu excelente discriminação de BE. O dispositivo de esponja em cápsula parece ser seguro e viável para diagnóstico de EB.
Ross-Innes CS, et al. (2017)	Estudo Coorte (n=468)	MDMs + Cytosponge™ x Endoscopia Padrão	Um conjunto de biomarcadores de uma única amostra do Cytosponge pode ser usado para definir pacientes de baixo risco para os quais a endoscopia pode ser evitada. Essa estratégia pode ajudar a evitar o sobrediagnóstico.
Shariff MK, et al. (2016)	Estudo Clínico Randomizado Controlado (n=25)	Endoscopia Transnasal x Endoscopia Padrão	A endoscopia transnasal - EndoSheath® foi o método preferido, mais bem tolerado pelo paciente e obteve precisão igual à endoscopia padrão para um diagnóstico endoscópico de EB. No entanto teve menor qualidade de imagem e uma menor acurácia no diagnóstico histológico.
Ross-Innes CS, et al. (2015)	Estudo de caso controle (n=1110)	Cytosponge™ -TFF3 x Endoscopia padrão	O teste Cytosponge™ -TFF3 é seguro e satisfatório para pacientes em vigilância de EB. O teste tem sensibilidade em torno de 80% e especificidade de 92%.
Sami SS, et al. (2015)	Estudo Clínico Randomizado Controlado (n=1157)	Endoscopia Transnasal x Endoscopia Padrão	A avaliação total do esôfago foi similar usando a endoscopia transnasal e a padrão. No entanto, a aquisição de biópsia bem-sucedida foi menor no grupo submetido à endoscopia transnasal. A preferência e o perfil de segurança foram semelhantes à endoscopia padrão.

Autores (Ano)	Tipo de estudo (n)	Métodos	Principais Conclusões
Chak A, et al. (2014)	Estudo Clínico Randomizado Controlado (n=184)	Endoscopia Transnasal x Cápsula de Vídeo	A maioria dos interessados em serem rastreados apresentavam sintomas. A endoscopia transnasal foi menos tolerável e a acurácia não foi significativamente diferente entre os procedimentos.
Gupta M, et al. (2014)	Estudo Transversal (n=136)	Endoscopia padrão x Endoscopia Transnasal x Cápsula de Vídeo	A maioria dos adultos estava interessada em fazer o rastreio para EB, com preferência pela endoscopia transnasal e por cápsula de vídeo. Testes de rastreio prévios e sintomas gastrointestinais foram preditivos de interesse.
Chung JW, et al. (2012)	Estudo Coorte (n= 50)	Endoscopia Transnasal	O EG Scan™ é viável, seguro e bem tolerado para avaliação de doenças esofágicas e não houve maiores complicações.
Peery AF, et al. (2012)	Estudo Transversal (n=426)	Endoscopia Transnasal	A endoscopia transnasal é viável e segura, alcançando tempos de procedimento curtos e uma alta precisão diagnóstica. Os pacientes relataram boa aceitação e mínimo desconforto.
Shariff MK, et al. (2012)	Estudo Clínico Randomizado Controlado (n=95)	Endoscopia Transnasal x Endoscopia Padrão	A endoscopia transnasal é um método preciso para diagnosticar EB em comparação com a endoscopia padrão e foi bem tolerado. Os pacientes apresentaram maior preferência pela endoscopia transnasal.
Chang JY, et al. (2011)	Estudo Clínico Randomizado Controlado (n=255)	Endoscopia padrão x Endoscopia Transnasal x Cápsula de Vídeo	Os métodos não invasivos tiveram maior probabilidade de participação. Eles foram bem tolerados e não apresentaram efeitos adversos. Apesar da endoscopia por cápsula de vídeo ter tido uma precisão diagnóstica menor, ambos parecem ser métodos de rastreio viáveis e aceitáveis para EB na população quando comparados com a endoscopia padrão.
Chavalitdhamrong D, et al. (2011)	Estudo Coorte (n=502)	Cápsula de Vídeo	A endoscopia por cápsula de vídeo pode ser uma ferramenta eficaz, segura e bem tolerada para avaliar a mucosa esofágica. É segura e não teve complicações. Todos os casos apresentaram evidências endoscópicas de EB na endoscopia padrão.
Mori A, et al. (2011)	Estudo Coorte (n=1580)	Endoscopia padrão x Endoscopia Transnasal	A endoscopia transnasal teve um desempenho semelhante no diagnóstico de EB em comparação com a endoscopia padrão.
Kadri SR, et al. (2010)	Estudo Coorte (n=504)	Cytosponge™ -TFF3 x Endoscopia padrão	O teste Cytosponge™ é um método seguro e foi bem tolerado para rastrear EB. O fator trifólio 3 teve sensibilidade e especificidade de 73,3% e 93,8%, respectivamente na identificação do EB para comprimento circunferencial de 1 cm ou mais. A sensibilidade aumentou para 90,0% para segmentos de 2 cm ou mais.

Legenda: MDMs - Marcadores de DNA Metilado; TFF3 - Fator trifólio 3; EB - Esôfago de Barrett.

Fonte: Ribeiro RT e Ferraz AR, 2021.

DISCUSSÃO

Novos métodos endoscópicos tem sido estudados para o rastreamento do EB, mas atualmente nenhum substituiu a endoscopia convencional com sedação devido a falta de indícios mostrando serem superiores (CHANDRASEKAR VT, et al., 2016). No entanto, os resultados deste trabalho mostraram que do ponto de vista de aceitabilidade, tolerabilidade, segurança e acurácia as novas modalidades endoscópicas menos invasivas se mostram comparáveis ou até superiores à endoscopia convencional.

A ETN se mostrou um método eficiente e seguro, por isso poderia ser viável para o rastreio de EB. Mori A, et al. (2011) conduziram um estudo com pacientes que foram submetidos a triagem de distúrbios do trato gastrointestinal superior utilizando a ETN e a EDG. O estudo mostrou que a ETN teve um desempenho comparável a EDG no diagnóstico de EB e além disso, ela reduziu o número de hérnias de hiato induzidas por reflexo de engasgo melhorando assim o seu desempenho.

Outro estudo que revelou a eficiência do ETN foi o de Shariff MK, et al. (2012), os quais realizaram um ensaio clínico randomizado com pacientes diagnosticados com EB previamente e pacientes sem EB conhecido. O estudo apresentou uma sensibilidade e especificidade de 98% e 100% para detecção de EB usando como critério de inclusão para EB um comprimento circunferencial mínimo de 2 cm.

No entanto, as ETN convencionais precisam de um ambiente próprio com materiais para descontaminação e aparelhos específicos, o que limita seu uso para um rastreamento populacional (SAMI SS, et al., 2019). Neste sentido, Sami SS, et al. (2019) utilizaram no seu estudo o esofagoscópio transnasal EG Scan™ II, dispositivo portátil com sonda descartável. O estudo revelou uma sensibilidade e especificidade de 95% e 100% para segmentos de EB ≥ 3 cm e 87% e 91% para segmentos < 3 cm. Além deste estudo, Shariff MK, et al. (2016) conduziram um estudo clínico também com um dispositivo portátil, o EndoSheath® onde foram elegíveis pacientes com diagnóstico prévio de EB com comprimento mínimo de 2cm. O estudo mostrou uma acurácia de 100%, porém na confirmação histológica ela foi baixa. Isto pode ser justificado devido à dificuldade da bainha de biópsia em passar pelos percursos nasais (SAMI SS, et al., 2015).

Com o objetivo de avaliar a ECV, Chavalitdhamrong D, et al. (2011) realizaram uma análise de 502 arquivos de vídeo do ECE Pillcam™ ESO (cápsula de câmera dupla) entre Abril de 2005 e Fevereiro de 2008 de pacientes com sintomas de DRGE. Foi encontrada suspeita de EB em 12 (2,4%) pacientes e houve a confirmação de todos pela EDG e pelo histopatológico.

Os resultados encontrados corroboram com o estudo de Eliakim R, et al. (2005) que observaram uma sensibilidade e especificidade de 97% e 99% respectivamente no diagnóstico de EB. No entanto, estudos posteriores que relacionaram a ECV e a ETN com a EDG mostraram que a ECV tem sensibilidade em torno de 80%, enquanto a da ETN se aproxima mais da EDG, além disso, não é um método custo-efetivo (BHARDWAJ A, et al., 2009; GERSON L e LIN OS, 2007). Estes elementos contra podem ser minimizados se a ECV tiver uma aceitação maior que a ETN (CHAK A, et al., 2014).

A aceitação da ETN e da ECV no ambiente comunitário também é importante e os resultados deste trabalho mostram que são métodos bem aceitos. Gupta M, et al. (2014) conduziram um estudo na qual entrevistaram adultos com 50 anos ou mais e com sintomas de refluxo para avaliar no ambiente comunitário o desejo de participar do rastreio de EB e a preferência quanto ao método. Os resultados mostram que a maioria (71%) estavam propensos a se submeter às técnicas menos invasivas não sedadas (ETN e ECV), sendo a ECV a mais provável. Chang JY, et al. (2011) realizaram um estudo piloto e tiveram a mesma conclusão, a probabilidade de participação foi de 38% para a EDG, 50% para a ETN e 59% para ECV. Já no estudo de Blevins CH, et al. (2018) não houve diferença estatística na preferência entre ETN e EDG.

Outros métodos não endoscópicos estão sendo desenvolvidos utilizando um instrumento de coleta de células esofágicas para detecção de biomarcadores (WANG Z, et al., 2019). O mais estudado tem sido o Cytosponge™ que envolve uma esponja de poliuretano contida em uma cápsula de gelatina e o marcador de proteína fator trifólio 3 (TFF3).

O Cytosponge™-TFF3 possui grande aplicabilidade e a partir de uma modelagem econômica, mostrou ser um método custo-efetivo (SAMI SS, et al., 2019; BENAGLIA T, et al., 2013). De acordo com Fitzgerald RC, et al. (2020) a implementação deste método aumentou a detecção de EB em comparação com o método padrão. Eles realizaram um ensaio clínico onde os participantes elegíveis foram randomizados em um grupo controle que recebeu endoscopia e em um grupo intervenção que recebeu o Cytosponge™ e uma endoscopia subsequente caso identificado células TFF3-positiva. Durante 12 meses de acompanhamento 140 (2%) dos 6834 indivíduos no grupo de intervenção e 13 (<1%) dos 6388 indivíduos no grupo controle foram diagnosticados com EB, isto representa, numa taxa de 1000 pessoas-ano, um aumento de 10 vezes no diagnóstico.

O Cytosponge™-TFF3 também é preciso para o rastreamento de EB. Segundo Kadri SR, et al. (2010), em seu estudo na atenção primária, a sensibilidade e especificidade alcançada foram de 73,3% e 93,8% para EB de segmento ≥ 1 cm em 15 (3%) pacientes diagnosticados. Em um estudo maior, com 1110 indivíduos (463 controles com sintomas de refluxo e 647 casos de EB), Ross-Innes CS, et al. (2015) alcançaram uma sensibilidade e especificidade de 79,9% e 92,4% para o mesmo comprimento, mas em ambos os estudos a sensibilidade subiu para próximo de 90% com o aumento do comprimento de EB. Isto é importante, pois em segmentos longos de EB há maior risco de desenvolver ACE (WANI S, et al., 2011).

No entanto, o marcador de proteína fator trifólio 3 (TFF3) exige a interpretação de um patologista. Já o uso de marcadores quantitativos e mais específicos estaria menos sujeito a interpretações subjetivas além de melhorar ainda mais a precisão (IYER PG, et al., 2018). Genes metilados de forma anômala têm sido investigados na detecção precoce de neoplasias em diversos órgãos, incluído o esôfago (MA K, et al., 2016). Acredita-se que essa alteração epigenética influencie a expressão gênica colaborando para a oncogênese (CHETTOUH H, et al., 2018). Segundo Ross-Innes CS, et al. (2017) eles poderiam ser utilizados para identificar pacientes de baixo risco de progressão maligna, deixando a EDG e o tratamento para pacientes de maior risco.

Os resultados deste trabalho mostraram que os MDMs alcançaram ótima precisão para diagnosticar EB. Chettouh H, et al. (2018) utilizaram as biópsias e amostras colhidas pelo Cytosponge™ do estudo de Ross-Innes CS, et al. (2015), onde identificaram 18 genes candidatos que estavam hipermetilados no EB. Para confirmar, eles realizaram uma coorte de biópsia independente onde validou 13 dos 18 genes candidatos, porém somente os genes *TFPI2*, *TWIST*, *ZNF345* e *ZNF569* foram significativamente hipermetilados. Ao realizarem uma pesquisa e após, uma análise da curva ROC para avaliar se o nível de metilação desses genes poderia funcionar como diagnóstico para EB, encontraram AUCs entre 0,79 e 0,88. Além disso, foi observada uma correlação importante entre o nível de metilação e o comprimento do EB assim como foi visto no estudo de Ross-Innes CS, et al. (2015) para o TFF3.

Iyer PG, et al. (2018) realizaram um estudo piloto em que identificaram e validaram MDMs candidatos para detecção de EB com outro dispositivo de esponja, o EsophaCap™. Após a validação, testaram os mais promissores e observaram que os marcadores *VAV3* e *ZNF682* combinados alcançaram uma AUC de 1,0. Posteriormente, Iyer PG, et al. (2020) realizaram um estudo multicêntrico onde criaram um modelo altamente preditivo de EB com 5 MDMs (*VAV3*, *ZNF682*, *NDRG4*, *FER1L4* e *ZNF568*) e neste modelo, com uma AUC de 0,97, estavam os dois marcadores do estudo piloto anterior, portanto confirmando seus resultados.

Wang Z, et al. (2019) também fizeram um estudo parecido em que testaram 8 MDMs previamente validados em um grupo de caso e controle (JIN Z, et al., 2009). Eles criaram um modelo preditivo de EB com os MDMs de maiores precisões (*p16*, *NELL1*, *TAC1* e *AKAP12*) e a idade do paciente, alcançando um AUC de 0,89 e testaram este modelo em outro grupo de caso controle obtendo uma AUC de 0,93.

Na pesquisa de Wang Z, et al. (2019) a maioria dos pacientes com EB tinha segmento curto e não displásico diferente da pesquisa de Iyer PG, et al. (2020) os quais tinham pacientes de segmento longo, EB displásico e ACE, logo estes fatores possivelmente aumentaram os níveis de metilação, alcançando uma AUC maior.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda permanece sendo um desafio elaborar um programa de rastreamento bem-sucedido para o Esôfago de Barrett. O principal elemento para a estruturação do programa é encontrar um método de rastreamento que seja minimamente invasivo, econômico, largamente aceito, seguro e preciso no diagnóstico. Os estudos nesta área são promissores e tem como ponto principal o desenvolvimento desses métodos. Embora todos tenham apresentado vantagens comparativas à endoscopia padrão, alguns aspectos os têm tornados impeditivos para uso no rastreio populacional, por isso mais pesquisas são necessárias antes que uma ferramenta de triagem para EB possa ser completamente implementada.

REFERÊNCIAS

1. BENAGLIA T, et al. Health benefits and cost effectiveness of endoscopic and nonendoscopic cytosponge screening for Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 2013; 144(1): 62-73.
2. BHARDWAJ A, et al. A meta-analysis of the diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy for Barrett's esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 2009; 104(6): 1533-9.
3. BLEVINS CH, et al. Comparative Assessment of Patient Preferences and Tolerability in Barrett Esophagus Screening: Results from a Randomized Trial. *J Clin Gastroenterol*, 2018; 52(10): 880-884.
4. CHAK A, et al. Comparative acceptability of transnasal esophagoscopy and esophageal capsule esophagoscopy: a randomized, controlled trial in veterans. *Gastrointest Endosc*, 2014; 80(5): 774-82.
5. CHANDRASEKAR VT, et al. Manejo del esófago de Barrett: del tamizaje a los nuevos tratamientos. *Revista de Gastroenterología de México*, 2016; 81(2): 91-102.
6. CHANG JY, et al. Population screening for Barrett esophagus: a prospective randomized pilot study. *Mayo Clin Proc*, 2011; 86(12): 1174-80.
7. CHAVALITDHAMRONG D, et al. Esophageal capsule endoscopy for evaluation of patients with chronic gastroesophageal reflux symptoms: findings and its image quality. *Dis Esophagus*, 2011; 24(5): 295-8.
8. CHETTOUH H, et al. Methylation panel is a diagnostic biomarker for Barrett's oesophagus in endoscopic biopsies and non-endoscopic cytology specimens. *Gut*, 2018; 67(11): 1942-1949.
9. CHUNG JW, et al. A novel disposable, transnasal esophagoscope: a pilot trial of feasibility, safety, and tolerance. *Endoscopy*, 2012; 44(2): 206-9.
10. ELIAKIM R, et al. A prospective study of the diagnostic accuracy of PillCam ESO esophageal capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy in patients with chronic gastroesophageal reflux diseases. *J Clin Gastroenterol*, 2005; 39(7): 572-8.
11. FITZGERALD RC, et al. Cytosponge-trefoil factor 3 versus usual care to identify Barrett's oesophagus in a primary care setting: a multicentre, pragmatic, randomized controlled trial. *Lancet*, 2020; 396(10247): 333-344.
12. GERSON L, LIN OS. Cost-benefit analysis of capsule endoscopy compared with standard upper endoscopy for the detection of Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007; 5(3): 319-25.
13. GUPTA M, et al. Screening for Barrett's esophagus: results from a population-based survey. *Dig Dis Sci*, 2014; 59(8): 1831-50.
14. IYER PG, et al. Accurate Nonendoscopic Detection of Barrett's Esophagus by Methylated DNA Markers: A Multisite Case Control Study. *The American Journal of Gastroenterology*, 2020; 115(8): 1201-1209.
15. IYER PG, KAUL V. Barrett Esophagus. *Mayo Clinic Proceedings*, 2019; 94(9): 1888-1901.
16. IYER PG, et al. Highly Discriminant Methylated DNA Markers for the Non-endoscopic Detection of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*, 2018; 113(8): 1156-1166.
17. JIN Z, et al. A multicenter, double-blinded validation study of methylation biomarkers for progression prediction in Barrett's esophagus. *Cancer Res*, 2009; 69(10): 4112-5.
18. KADRI SR, et al. Acceptability and accuracy of a non-endoscopic screening test for Barrett's oesophagus in primary care: cohort study. *BMJ*, 2010; 341: c4372.
19. MORI A, et al. Unsedated transnasal ultrathin esophagogastroduodenoscopy may provide better diagnostic performance in gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*, 2011; 24(2): 92-8.
20. PEERY AF, et al. Feasibility, safety, acceptability, and yield of office-based, screening transnasal esophagoscopy (with video). *Gastrointest Endosc*, 2012; 75(5): 945-953.
21. ROSS-INNES CS, et al. Risk stratification of Barrett's oesophagus using a non-endoscopic sampling method coupled with a biomarker panel: a cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017; 2(1): 23-31.
22. ROSS-INNES CS, et al. Evaluation of a minimally invasive cell sampling device coupled with assessment of trefoil factor 3 expression for diagnosing Barrett's esophagus: a multi-center case-control study. *Plos Medicine*, 2015; 12(1): e1001780.
23. SAMI SS, et al. Acceptability, Accuracy, and Safety of Disposable Transnasal Capsule Endoscopy for Barrett's Esophagus Screening. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2019; 17(4): 638-646.
24. SAMI SS, et al. A randomized comparative effectiveness trial of novel endoscopic techniques and approaches for Barrett's esophagus screening in the community. *Am J Gastroenterol*, 2015; 110(1): 148-58.
25. SANGHI V, THOTA PN. Barrett's esophagus: novel strategies for screening and surveillance. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 2019; 10: 2040622319837851.

26. SHARIFF MK, et al. Pilot randomized crossover study comparing the efficacy of transnasal disposable endosheath with standard endoscopy to detect Barrett's esophagus. *Endoscopy*, 2016; 48(2): 110-6.
27. SHARIFF MK, et al. Randomized crossover study comparing efficacy of transnasal endoscopy with that of standard endoscopy to detect Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*, 2012; 75(5): 954-61.
28. SOSTRES C, et al. Cribado de adenocarcinoma en el esófago de Barrett: ¿sí o no, cuándo y cómo?. *Gastroenterología y Hepatología*, 2013; 36(8): 520-526.
29. STEELE D, et al. Evolving screening and surveillance techniques for Barrett's esophagus. *World Journal of Gastroenterology*, 2019; 25(17): 2045–2057.
30. TARASZEWSKA A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 2021; 72(1): 21-28.
31. WANG Z, et al. Methylation Biomarker Panel Performance in EsophaCap Cytology Samples for Diagnosing Barrett's Esophagus: A Prospective Validation Study. *Clinical Cancer Research*, 2019; 25(7): 2127–2135.