



**Câmara Técnica de
Medicina Baseada em Evidências**

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Assunto: *Indicação de vigilância endoscópica nos pacientes com esôfago de Barrett.*

Canoas, Dezembro de 2008

Avaliação das evidências sobre vigilância endoscópica no Esôfago de Barrett

I – Data: 20/12/2008

II – Responsáveis Técnicos Avaliação - Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidência da Unimed Federação-RS: Dr. Jonathas Stiff, Dra. Mariana V.Furtado, Dra. Michelle Lavinsky, Dr. Fernando Herz Wolff, Dra. Carisi A Polanczyk, Dr. Luis Eduardo P Rohde e Dr. Alexandre Pagnoncelli,.

Revisão de Especialista: Dra Helenice Pankowski Breyer

III – Especialidade Envolvida: Gastroenterologia, Endoscopia Digestiva, Oncologia.

IV – Enfoque: Vigilância, prevenção.

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Outubro – 08

- Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.
- Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Novembro -08

- Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.
- Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Dezembro - 08

- Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.
- Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.
- Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Janeiro-09

- Apresentação da Recomendação na reunião do Colégio de Auditores.
- Consulta pública através do site da UNIMED (unimed.com.br)
- Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

ESTRATÉGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Busca de avaliações e recomendações referentes ao impacto da vigilância endoscópica em pacientes com diagnóstico estabelecido de esôfago de Barret em relação ao risco de câncer de esôfago e displasia de alto grau elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:

- National Institute for Clinical Excellence (NICE)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Busca de revisões sistemáticas e meta-análises (PUBMED, Cochrane, National Guideline Clearinghouse (NGC)).

Busca de ensaios clínicos randomizados não contemplados nas avaliações ou meta-análises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Quando há meta-análises e ensaios clínicos, apenas estes estudos são contemplados.

Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.

Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

São avaliados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou meta-análises não são citados separadamente, a menos que justificado.

APRESENTAÇÃO DA RECOMENDAÇÃO

Descrição sumária da situação clínica e da tecnologia estudada. Discussão dos principais achados dos estudos mais relevantes e, com base nestes achados, redação das recomendações específicas. Quando necessário, são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

É descrito o nível de evidência que sustenta cada recomendação, conforme a tabela abaixo.

Graus de Recomendação

- | | |
|----------|--|
| A | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de meta-análises ou revisões sistemáticas |
| B | Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados |
| C | Resultados derivados de séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas |

1.CONDIÇÃO CLÍNICA

Esôfago de Barrett é uma condição na qual o epitélio escamoso estratificado que normalmente envolve o esôfago distal é substituído pelo epitélio colunar metaplásico contendo células caliciformes, denominado epitélio colunar especializado (ver figura 3a e 3b). É denominado Barret curto quando este epitélico metaplásico envolve menos que 3 cm do esôfago e Barrett longo quando a extensão é de 3 cm ou mais [10].

O esôfago de Barrett é uma complicação da Doença do Refluxo Gastresofágico de longa duração (DRGE) e é considerado uma condição pré-maligna predispondo ao desenvolvimento do adenocarcinoma de esôfago. Em indivíduos submetidos à endoscopia eletiva, a prevalência é de 1% a 2% dos casos; em pacientes com sintomas típicos de DRGE com indicação de endoscopia a prevalência é de 8 a 12%, no subgrupo de pacientes com esofagite grave a prevalência pode chegar a 20%. Um estudo sueco avaliou a prevalência de Esôfago de Barrett na população em geral (sem diagnóstico prévio de DRGE). Um total de 1000 sujeitos realizaram endoscopia; 1,6% dos participantes tiveram diagnóstico de esôfago de Barrett ; 56% dos pacientes com Barrett tinham sintomas compatíveis com DRGE e 25% tinham esofagite erosiva na ocasião da endoscopia. [7]. Este estudo é uma referencia para estimarmos a prevalência desta patologia na população em geral.

A suspeita do esôfago de Barrett da-se inicialmente através do exame endoscópico, em geral a mucosa de esôfago com metaplasia se apresenta com uma coloração rosa-salmão que contrasta com a cor esbranquiçada do epitélio escamoso esofágico normal (ver figura 1 e figura 2). O diagnóstico é confirmado com a biópsia destas áreas suspeitas confirmado pelo achado histológico de metaplasia intestinal.

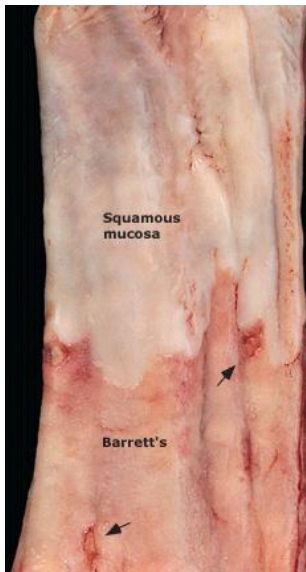


Figura 1

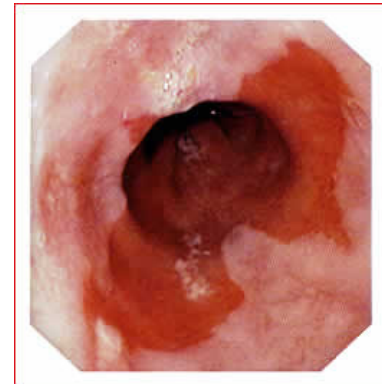


Figura 2

Figura 1: Esofagectomia paciente com displasia alto grau – Coloração rosa-salmão típica do Esôfago de Barrett. **Figura 2** - Esôfago de Barrett visão endoscópica. *UpToDate 16.3*

Pacientes com esôfago de Barrett devem ser tratados para DRGE e incluídos num programa de vigilância endoscópica para detecção e tratamento da displasia [13]. Entretanto, existem controvérsias a respeito do benefício de se realizar rastreamento e vigilância no esôfago de Barrett. Dados de 6 estudos prospectivos sobre o desenvolvimento de câncer no esôfago de Barrett sugerem que a incidência média anual é de 1%. Em um estudo prospectivo com 1376 pacientes submetidos à vigilância endoscópica, a incidência de câncer foi de 0,5% ao ano e a incidência combinada de displasia de alto grau e/ou câncer foi de 1,3% ao ano [1]. Embora o risco de adenocarcinoma de esôfago seja 30 vezes maior nos pacientes com esôfago de Barrett do que na população em geral, o câncer de esôfago é uma causa incomum de morte nos pacientes com este diagnóstico [2].

Contudo, estudos observacionais sugerem que pacientes com esôfago de Barrett nos quais o adenocarcinoma esofágico foi detectado durante programa de vigilância tiveram seus cânceres detectados em um estágio mais precoce com melhora na sobrevida em 5 anos comparados a pacientes similares fora da vigilância endoscópica. [15]. Por outro lado, segundo uma revisão sistemática, 95% dos pacientes com adenocarcinoma do esôfago nunca fizeram vigilância endoscópica e nem sabiam do diagnóstico de esôfago de Barrett previamente [16].

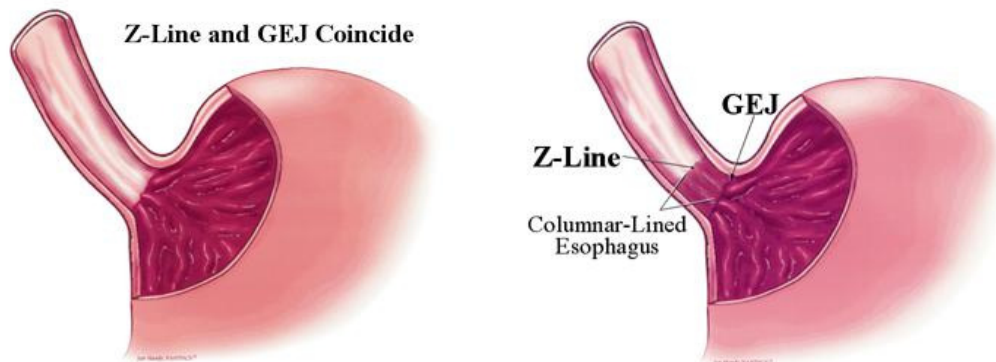


Figura 3A(esquerda) – Linha “Z” e junção gastroesofágica coincidem (aspecto normal).

Figura 3B(direita) - Esquema Ilustrativo da **Z-Line** [junção escamocolunar], linha visível formada pela justaposição do epitélio escamoso e colunar. A **GEJ** [junção gastroesofágica] é a linha imaginária localizada no final do esôfago e início do estômago. A GEJ corresponde a extensão mais proximal das pregas gástricas. Quando a junção escamocolunar está localizada proximalmente à junção gastroesofágica, há um segmento de epitélio colunar no esôfago que pode corresponder ao esôfago de Barret se a biópsia confirmar metaplasia intestinal especializada. (figuras e textos adaptados do UpToDate v16.3).

2. OBJETIVOS DA RECOMENDAÇÃO

O objetivo desta recomendação é avaliar a eficácia e custo-efetividade da vigilância endoscópica em pacientes com diagnóstico de Esôfago de Barrett que realizam endoscopia digestiva alta regular em busca de lesões displásicas ou adenocarcinoma precoce.

3. RESULTADOS DA BUSCA NA LITERATURA

Avaliações de tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence - Inglaterra): 0
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): 0
- OHTAC (Ontario Health Technology Advisory Committee): 0
- HTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – Inglaterra): 1
- NGC (Dept of Health - Estados Unidos): 0
- Diretrizes internacionais: 1
- Revisões Sistemáticas ou Metanálises: 5
- Ensaios clínicos randomizados: 0

Garside R, Pitt M, Somerville M, Stein K, Price A, Gilbert N. *Surveillance of Barrett's oesophagus: exploring the uncertainty through systematic review, expert workshop and economic modelling*. Health Technol Assess 2006; 10:1–155.

- Não foram identificados ensaios clínicos randomizados.
- 7 estudos de série de casos com mais de 300 pacientes e 2 estudos comparativos foram incluídos nesta revisão.
- Os autores encontraram dificuldades em relação à qualidade dos estudos analisados. Os estudos não relatavam detalhes clínicos do tratamento da DRGE e *follow-up*.
- A estratégia de limitar os estudos de séries de casos para somente aqueles com mais de 300 pacientes não resultou em melhor qualidade metodológica.

- 3 estudos de custo-efetividade foram identificados. Dos 3 estudos, 2 deles mostraram custo-efetividade para vigilância endoscópica a cada 5 anos contra 1 estudo que não mostrou benefício de vigilância em pacientes com Barrett sem displasia.
- A conclusão dos autores desta revisão sistemática é de que há evidências insuficientes para avaliar a efetividade clínica do programa de vigilância para Esôfago de Barrett. A falta de ensaios clínicos randomizados é um dos principais problemas apontados pelos autores.
- Futuras pesquisas deverão ser realizadas para avaliar efetividade e custo-efetividade da vigilância endoscópica no Esôfago de Barrett.

Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L. *The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis.* Am J Epidemiol. 2008 Aug 1;168(3):237-49.

A relação custo-efetividade na vigilância do esôfago de Barrett é dependente do risco de câncer. Ampla variação na prevalência de câncer tem sido observada nos estudos publicados (0 a 3% ao ano). Nesta revisão sistemática os autores fazem referência das outras 3 revisões sistemáticas publicadas sobre incidência de câncer no esôfago de Barrett (ver tabela comparativa das 4 revisões sistemáticas).

Para cada estudo selecionado nesta revisão sistemática, os autores calcularam a incidência de câncer ou displasia de alto grau no esôfago de Barrett dividindo o número de casos incidentes pelo número total de pessoas-ano observadas.

Principais achados

- Quarenta e sete estudos foram selecionados, um total de 11279 pacientes, 68% homens, com idade média de 59.6 anos.
- A incidência de câncer nos pacientes com esôfago de Barrett foi de 6,1 por 1000 pessoas-ano ou 0.6% ao ano (IC 95% 4,7-7,9). No entanto, os autores referem que houve considerável heterogeneidade nas taxas de incidências.
- Em 12 estudos onde a incidência de câncer precoce (primeiro ano) e casos de pacientes com displasia de alto grau no *baseline* foram excluídos a incidência de câncer de esôfago foi de 4,1 por 1000 pessoas-ano (IC 95% 3,1-5,5), sem heterogeneidade significativa ($\chi^2 = 9,4$, $df = 11$, $p = 0.58$).

- Não houve diferença significativa na incidência de câncer de esôfago nas diferentes regiões geográficas (UK, US e demais países da Europa).

Shaheen NJ, Crosby MA, Bozyski EM, et al. *Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus?* Gastroenterology 2000;119:333–8.

- 25 estudos participaram dos resultados finais desta revisão sistemática.
- Os autores buscaram os estudos no MEDLINE no período de 1966 a 1998.
- Os estudos realizavam a vigilância endoscópica em diferentes intervalos de tempo - a cada ano, 2 anos ou mais de 2 anos. Não houve relação significativa entre o intervalo de vigilância endoscópica e o risco de câncer de esôfago.
- Houve uma forte correlação entre o risco de câncer e a magnitude do estudo. A incidência de câncer esofágico foi significativamente maior nos estudos pequenos ($P < 0,001$). A figura 4 foi retirada do artigo, e mostra que na medida em que aumenta o “n” do estudo há diminuição do risco de câncer.

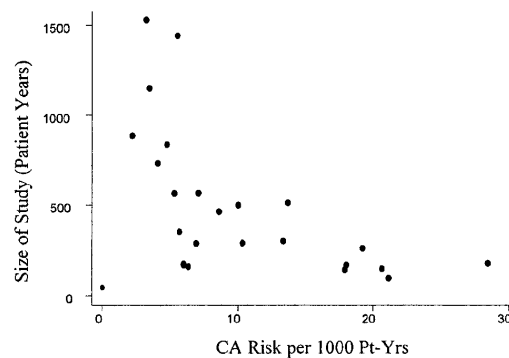


Figura - 4

- Viés de publicação → investigadores com estudos pequenos e resultados modestos podem relutar em enviar seus dados para publicação. No entanto, se mesmo em estudos pequenos há um resultado significativo, a tendência é enviar estes dados para publicação. Este fenômeno pode, em parte, explicar os resultados desta meta-análise.

Chang EY, Morris CD, Seltman AK, et al. *The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with Barrett esophagus: a systematic review.* Ann Surg 2007; 246:11–21.

- O objetivo desta revisão sistemática foi determinar se pacientes com Barrett que se submeteram a cirurgia anti-refluxo têm uma incidência de adenocarcinoma diferente do subgrupo de pacientes tratados farmacologicamente.
- Os autores buscaram os estudos no MEDLINE no período de 1966 a 2005.
- 25 estudos participaram dos resultados finais desta revisão sistemática.
- No subgrupo cirúrgico (n = 700) com seguimento médio de 2939 pacientes-ano, incidência de adenocarcinoma de esôfago foi de 2,8 (IC 95%, 1,2-5,3) por 1000 pacientes-ano.
- No subgrupo conservador (n = 996), com seguimento médio de 3711 pacientes-ano, a incidência de adenocarcinoma de esôfago foi de 6,3 (3,6 –10,1) por 1000 pacientes-ano.
- Quando os dados de incidência foram analisados somente em estudos controlados (coortes e RCT) a incidência foi de 4,8 (IC 95%, 1,7-11,1) por 1000 pacientes-ano no subgrupo cirúrgico versus 6,5 (IC 95%, 2,6-13,8) por 1000 pacientes-ano no subgrupo conservador (p =0,32).

Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, et al. *Meta analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus.* Aliment Pharmacol Ther 2007;26:1465–77.

- Quarenta e um estudos foram selecionados, um total de 9469 pacientes, 62% homens, com idade média de 62 anos.
- Dezoito estudos retrospectivos e 23 estudos prospectivos, *follow-up* médio de 36635 pacientes-ano.
- A incidência global de câncer de esôfago foi de 7/1000 (IC 95% 6-9) pacientes-ano.
- A incidência global de câncer e ou displasia de alto grau foi de 9/1000 (IC 95% 7-11) pacientes-ano.
- A presença de displasia de baixo grau no início do *follow-up* não afetou da taxa de incidência de câncer.
- Dos 41 estudos selecionados, nove incluíram pacientes com Barrett curto (metaplasia intestinal com menos de 3 cm de extensão). A incidência de câncer neste subgrupo foi de 6/1000 pacientes-ano. O risco relativo (RR) de câncer de esôfago em pacientes com Barrett curto comparado com Barrett longo foi

calculado em 6 estudos envolvendo 1218 pacientes → RR 0,55 (IC 95% 0,19-1,5, p = 0,25).

- Não houve variação geográfica na incidência de câncer de esôfago (estudos dos EUA, UK e demais países da Europa).

Esta metanálise publicada recentemente selecionou estudos de pacientes com esôfago de Barrett e nos critérios de inclusão dos estudos não foi obrigatório a confirmação histológica de Barrett (com ou sem metaplasia intestinal na histologia). Vinte dos 41 estudos não descreveram presença ou ausência de metaplasia intestinal. Como já foi descrito anteriormente, o diagnóstico de Barrett é histológico. Dessa maneira, incluir pacientes na análise com diagnóstico endoscópico pode ter subestimado a incidência de adenocarcinoma de esôfago. *Ferraris e col* [9] publicaram um trabalho que mostrou que a incidência de câncer de esôfago em pacientes sem metaplasia intestinal é menor quando comparada com pacientes com metaplasia intestinal.

Rastogi A; Puli S; El-Serag HB; Bansal A; Wani S; Sharma P. *Incidência de esofageal adenocarcinoma em pacientes com Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis.* *Gastrointest Endosc* 2008;67:394-8.

- Metanálise de pacientes com diagnóstico de esôfago de Barrett e displasia de alto grau que se submeteram ao programa de vigilância endoscópica.
- Este subgrupo de pacientes (com displasia de alto grau) tem risco maior de evoluírem para adenocarcinoma de esôfago.
- O tratamento para pacientes com displasia de alto grau confirmada em biópsias e revisada por patologistas experientes permanece controverso. No presente momento é aceito 3 modalidades de tratamento (endoscópica por ablação do epitélio de Barrett, endoscópica através da mucosectomia ou tratamento cirúrgico através da esofagectomia). A escolha de seguimento endoscópico de 3/3 meses também é uma opção aceita nas displasia de alto grau.
- Foram encontrados 4 artigos que preencheram critérios de inclusão.
- Um total de 236 pacientes com displasia de alto grau foram seguidos por 1241 pacientes-ano; adenocarcinoma de esôfago foi encontrado em 69 pacientes; uma incidência de 5,57 por 100 pacientes-ano.

Updated Guidelines 2008 for the Diagnosis, Surveillance and Therapy of Barrett 's Esophagus. Am J Gastroenterol 2008;103:788-797 [6].

- Vigilância endoscópica permanece controversia devido a falta de ensaios clínicos randomizados fundamentando esta recomendação.
- Análise crítica da literatura dos dados disponíveis sugerem uma vantagem na sobrevida de pacientes que realizaram vigilância endoscópica (ver resumo dos estudos retrospectivos na Tabela 1).
- Análise dos dados do Medicare demonstrou que os pacientes que realizaram endoscopia em média 1 ano antes comparado com pacientes que não realizaram vigilância endoscópica para adenocarcinoma , tiveram o tumor diagnosticado em um estágio mais precoce e melhora na sobrevida [14].
- A sobrevida do adenocarcinoma de esôfago em 5 anos é cerca de 13%.
- A vigilancia endoscópica deve ser realizada nos pacientes que tem seus sintomas controlados por Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) com objetivo de reduzir a grau de inflamação (esofagite) e facilitar a visualização do epitélio colunar.
- A esofagite interfere no reconhecimento visual do Barrett e contribui para mudanças celulares que podem causar confusão para o patologista quando do diagnóstico de displasia.
- Não há estudos avaliando custo-efetividade das diversas biópsias realizadas durante o rastreamento do câncer de esôfago no Barrett (atualmente recomendação é de biópsias nos 4 quadrantes a cada 2 cm).
- Os intervalos da vigilância endoscópica devem ser determinados pelo grau de displasia presente na biópsia (maior o grau de displasia menor o intervalo do *follow-up*). Ver tabela 2.

Tabela 1 – Séries cirúrgicas de estudos retrospectivos de sobrevida no adenocarcinoma de esôfago comparando pacientes que se submeteram ou não à vigilância endoscópica .

Autor	Vigilância (N)	Sem Vigilância (N)	P
Streitz e col	62% (19)	20% (58)	0.007
Peters, e col	90% (17)	20% (35)	0.09
VanSandick, e col	86% (16)	43% (54)	0.0029
Incarbone, e col	100% (12)	25% (85)	0.01
Ferguson	84% (12)	19% (68)	0.001
Corley	73% (15)	13% (8)	0.001
Fountoulakis	80% (17)	31% (74)	0.008

Tabela adaptada do *Updated Guidelines 2008 for the Diagnosis, Surveillance and Therapy of Barrett's Esophagus. American Journal of Gastroenterology [6]*

Tabela 2 – Grau de displasia e intervalo de vigilância endoscópica.

Displasia	Documentação	Follow-up
Nenhuma	2 endoscopias consecutivas anuais	Endoscopia a cada 3 anos
Baixo Grau	Biópsias nos últimos 6 meses	A cada 6 meses no 1ºano e após anual
Alto Grau	Irregularidade da mucosa	Ressecção endoscópica
Alto Grau	Revisar com um patologista experiente Repetir EGD com biópsias para afastar Adenocarcinoma esofágico	EGD de 3/3 meses ou intervenção baseado nos resultados e na escolha do paciente.

Tabela adaptada do *Updated Guidelines 2008 for the Diagnosis, Surveillance and Therapy of Barrett's Esophagus. American Journal of Gastroenterology [6]*

4. SUMÁRIO DAS EVIDÊNCIAS, INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES

- Mais de 40 estudos foram descritos nas revisões sistemáticas sobre a incidência de câncer de esôfago e displasia de alto grau em pacientes com diagnóstico prévio de esôfago de Barrett. Os autores das metanálises, no entanto, observaram que os estudos em sua maioria eram pequenos e heterogêneos e não

há ensaios clínicos randomizados avaliando a eficácia e efetividade do impacto da vigilância endoscópica no esôfago de Barrett.

- Nas duas revisões sistemáticas que incluíram o maior número de pacientes [5,11] a incidência global de carcinoma de esôfago em pacientes com esôfago de Barrett foi semelhante; 1 caso de câncer para cada 143 pessoas por ano a 1 caso de câncer para cada 165 pessoas por ano.
- Não houve diferença significativa na incidência de câncer de esôfago no subgrupo de pacientes com Barrett curto; 1 caso de câncer para cada 166 pacientes por ano.
- A progressão da DRGE não tem correlação com a sintomatologia clínica. Apenas os pacientes com sintomas são investigados e incluídos nos programas de vigilância endoscópica.
- Menos de 1/5 dos adenocarcinomas de esôfago têm o esôfago de Barrett como “pano de fundo” [12].
- Sete estudos retrospectivos de séries cirúrgicas sugerem que pacientes operados de adenocarcinoma de esôfago e que estavam sobre vigilância endoscópica tiveram melhor sobrevida do que aqueles que foram diagnosticados apenas por sintomatologia [6].
- Os programas de vigilância de esôfago de Barrett são abordagem de rastreamento imperfeitas, necessitando de inúmeros procedimentos endoscópicos com biópsias que apresentam limitações de coleta, interpretação e reprodutibilidade.
- Estudos de custo-efetividade de programas de vigilância de esôfago de Barrett apresentam resultados conflitantes. Além disso não há estudos clínicos prospectivos que tenham testado a eficácia da vigilância endoscópica na prevenção do adenocarcinoma esofágico. Tal estudo iria requerer pacientes para serem randomizados para vigilância versus não vigilância e seguidos prospectivamente por muitos anos. Devido a baixa incidência de câncer em pacientes individuais este estudo seria impraticável logisticamente e economicamente.

SÍNTESE DAS RECOMENDAÇÕES

1. Não há evidências científicas adequadas que comprovem a eficácia de programas de vigilância para Esôfago de Barrett para redução de mortalidade de adenocarcinoma de esôfago.
2. Diretrizes clínicas baseadas em estudos retrospectivos e opinião de especialistas sugerem que a vigilância para Esôfago de Barrett deva ser realizada por procedimentos endoscópicos em intervalos variáveis de acordo com a presença e grau de displasia. Ver Tabela 2.

(Recomendação de Grau C)

3. Estudos de custo-efetividade de programas de vigilância de Esôfago de Barrett apresentam resultados conflitantes.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Sharma P, Falk GW, Weston AP, Reker D, Johnston M, Sampliner RE. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 May;4(5):566-72. Epub 2006 Apr 17.
2. Van der Veen AH; Dees J; Blankensteijn JD; Van Blankenstein M. Adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: an overrated risk. *Gut* 1989 Jan;30(1):14-8.
3. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, et al. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000;119:333-8.
4. Chang EY, Morris CD, Seltman AK, et al. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with Barrett esophagus: a systematic review. *Ann Surg* 2007; 246:11-21.
5. Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, et al. Meta analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1465-77.

6. Wang KK and Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008 Mar; 103:788.
7. Ronkainen J et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: An endoscopic study. *Gastroenterology* 2005 Dec; 129:1825-31.
8. Garside R, Pitt M, Somerville M, Stein K, Price A, Gilbert N. Surveillance of Barrett's oesophagus: exploring the uncertainty through systematic review, expert workshop and economic modelling. *Health Technol Assess* 2006; 10:1–155.
9. Ferraris R, Bonelli L, Conio M, et al. Incidence of adenocarcinoma in an Italian population: an endoscopic surveillance programme. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 881–5.
10. Sakai P, Ishioka S, Filho FM. *Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica – Esôfago – Volume 1*. Editora Atheneu, 2005.
11. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008 Aug 1;168(3):237-49.
12. Bytzer P, Christensen PB, Damkier P et al. Adenocarcinoma of Esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am J Gastro* 1999; 94: 86–91.
13. Spechler SJ. Management of Barrett's esophagus. UpToDate versão 16.3.
14. Cooper GS. Endoscopic screening and surveillance for Barrett's esophagus: Can claims data determine its effectiveness? *Gastrointest Endosc*. 2003; 57(7):914.
15. Corley DA, Levin TR. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology* 2002; 122:633-40.
16. Dulai GS, Guha S. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review. *Gastroenterology* 2002; 122:26-33.