



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

**Avaliação de Tecnologias em Saúde**

Sumário das Evidências e Recomendações para  
Seguimento Endoscópico em Pacientes com Diagnóstico  
de Doença do Refluxo Gastroesofágico.

Canoas, Julho de 2009

***Avaliação das evidências sobre seguimento endoscópico na Doença do Refluxo Gastroesofágico***

***I – Data: 20/07/2009***

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

**Consultor da Especialidade - Gastroenterologia:** Dra. Cristina Antonini Arruda

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

**IV – Enfoque:** Rastreamento, Vigilância.

**Cronograma de Elaboração da Avaliação**

**Maio – 09**

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

**Junho -09**

- 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.

**Julho - 09**

- 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.

**Agosto-09**

- Apresentação da Recomendação na reunião do Colégio de Auditores.
- Consulta pública através do site da UNIMED ([unimed.com.br](http://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 do segmento endoscópico em pacientes com diagnóstico estabelecido de DRGE; 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

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

## 1. INTRODUÇÃO

O Guideline da *American College of Gastroenterology* define doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) como sintomas ou dano na mucosa produzidos pelo refluxo anormal de conteúdo gástrico para o estômago [5]. A classificação de Montreal [4] define DRGE como “uma condição que se desenvolve quando o refluxo do conteúdo estomacal causa sintomas significativos e/ou complicações”. Os principais sintomas associados com DRGE são pirose e regurgitação. Entretanto, complicações da DRGE podem existir mesmo em pacientes sem estes sintomas típicos [6]. Esofagite é o termo usado para descrever a presença endoscópica ou histológica de inflamação da mucosa esofágica. No entanto, pacientes com endoscopia normal podem ter DRGE não erosiva, isto é, sem inflamação da mucosa esofágica.

Uma revisão sistemática identificou 15 estudos epidemiológicos sobre DRGE [7]. A prevalência (pelo menos 1 episódio de pirose ou regurgitação por semana) foi de 10 a 20% no mundo ocidental e cerca de 5% na Ásia. A incidência no ocidente foi de aproximadamente 5 para 1000 pessoas-ano.

Mais de 50% dos casos de adenocarcinoma de esôfago não apresentam história de DRGE sintomática [8] e o papel do DRGE como fator de risco independente para adenocarcinoma esofágico ainda não está bem definido. Entretanto, sintomas de refluxo foram associados com adenocarcinoma do esôfago (OR de 7,7) em um estudo de caso-controle sueco publicado no *NEJM* em 1999 [9] e o risco foi maior nos pacientes com uma história clínica de DRGE há mais de 20 anos e sintomas mais intensos, incluindo pirose noturna. Conclusões similares foram encontradas em um segundo estudo do mesmo grupo sueco em 2001 [10].

Mesmo com os dados acima descritos, a eficácia do rastreamento endoscópico para adenocarcinoma e Barrett em todos os pacientes com DRGE crônico até o presente momento é controversa e os estudos não são uniformes em mostrar uma diminuição da mortalidade no subgrupo de pacientes com DRGE que realiza sistematicamente endoscopia digestiva alta [3].

Em outra recomendação desta Câmara Técnica, foi revisado o papel da endoscopia na vigilância dos pacientes com diagnóstico de Esôfago de Barrett (ver recomendação : *Indicações de vigilância endoscópica em pacientes com esôfago de Barrett*). O presente documento pretende avaliar o benefício do seguimento endoscópico nos pacientes com DRGE.

## 2. OBJETIVO

O objetivo desta recomendação é realizar identificar as evidências e indicações de endoscopia digestiva alta no seguimento dos pacientes com DRGE.

## 3. RESULTADOS DA BUSCA NA LITERATURA

- 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 Center for Health Technology Assessment – Inglaterra): 0
- NGC (Dept of Health - Estados Unidos): 0
- Diretrizes internacionais: 2
- Diretriz Nacional: 1
- Revisões Sistemáticas ou Metanálises: 0
- Ensaio clínico randomizado: 0
- Estudos observacionais: 4

### **Avaliações de tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais**

American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. GASTROENTEROLOGY 2008;135:1383–1391 [1].

A AGA publicou em 2008 novo consenso sobre DRGE recomendando a realização de endoscopia digestiva alta com biópsia em pacientes com DRGE e disfagia; não havendo nenhuma anormalidade na mucosa, a recomendação é realizar pelo menos 5 biópsias para investigação de esofagite eosinofílica.

- A endoscopia de rotina em pacientes com DRGE crônico visando diminuição de mortalidade por câncer de esôfago e para rastreamento de Esôfago de Barrett e displasia em pacientes com > 50 anos ou com 5 a 10 anos de pirose para redução do adenocarcinoma não está indicada. A biópsia de esôfago não deve ser realizada de rotina em todos os pacientes que realizam endoscopia e quando não há anormalidade na mucosa. A biópsia deve ser reservada para os casos de lesões suspeitas de neoplasia, displasia ou tumor.

- A endoscopia com biópsia está indicada para os pacientes com sintomas de DRGE com disfagia. As biópsias devem ser direcionadas para qualquer área suspeita de metaplasia ou displasia, ou na ausência de anormalidades macroscópicas, realizar no mínimo 5 biópsias da mucosa normal para excluir o diagnóstico de esofagite eosinofílica.
- A endoscopia está indicada nos pacientes que realizaram teste terapêutico com Inibidores da Bomba de Prótons e não obtiveram resposta. As biópsias devem ser direcionadas para qualquer área de suspeita de metaplasia, displasia ou neoplasia.
- Os sinais de alarme que devem ser valorizados para identificação de neoplasia esofágica e gástrica são: perda de peso, disfagia, ou massa epigástrica ao exame físico.
- É recomendado que não seja realizada endoscopia de rotina em sujeitos com DRGE erosiva ou não erosiva já diagnosticada, sem sinais de alerta, com o propósito de avaliar a progressão da doença ou resposta a tratamento clinicamente satisfatório.

Role of endoscopy in the management of GERD. Guideline ASGE 2007 [3].

**Tabela 1 - Indicações de Endoscopia em Pacientes com DRGE conforme Guideline da ASGE de 2007 [3].**

Sintomas persistentes ou progressivos mesmo após curso medicamentoso adequado

Disfagia ou odinofagia

Perda de peso involuntária > 5%

Evidência de sangramento do trato gastrointestinal ou anemia

Achado de massa, estenose ou úlcera em exame de imagem

Avaliação de pacientes com suspeita de manifestações extra-esofágicas de DRGE

Rastreamento para Esôfago de Barrett em pacientes selecionados

Vômitos persistentes

Avaliação de pacientes com sintomas recorrentes após cirurgia anti-refluxo ou tratamento endoscópico anti-refluxo.

Resumo das diretrizes sobre DRGE da ASGE e o grau de evidência de cada recomendação segundo seus autores

- DRGE pode ser diagnosticada com base nos sintomas típicos (pirose e regurgitação) sem a necessidade de testes diagnósticos, incluindo a endoscopia → grau de evidência 1C (baseado em estudos observacionais, benefício claro)
- Em pacientes com DRGE não complicada, tratamento empírico farmacológico inicial é apropriado → grau de evidência 1C (baseado em estudos observacionais, benefício claro)
- Endoscopia está recomendada para pacientes que têm sintomas sugestivos de DRGE complicada ou sintomas/sinais de alarme → grau de evidência 2A (ensaios clínicos randomizados, benefício incerto)
- Endoscopia deve ser considerada nos pacientes com risco para Esôfago de Barrett → Grau de evidência 2C (estudos observacionais, benefício incerto)
- Biópsia endoscópica não deve ser realizada para excluir Esôfago de Barrett quando a mucosa esofágica é normal 2B (ensaios clínicos randomizados, benefício incerto).

O II Consenso Brasileiro da Doença do Refluxo Gastroesofágico [13] publicado em 2003 recomenda a realização de controle endoscópico somente em casos de esofagite intensa, pois, às vezes, é difícil o diagnóstico de esôfago de Barrett nestas circunstâncias. Houve consenso na recomendação da realização do exame endoscópico de controle nas esofagites acentuadas, graus C e D de Los Angeles [**ver no final do texto a classificação de Los Angeles**]. No entanto, não houve consenso sobre a necessidade de realizar controle endoscópico nos casos de esofagite leve – grau de concordância de 46%. Outro aspecto debatido neste consenso é sobre a necessidade de exame endoscópico antecedendo a instituição do tratamento em pacientes com menos de 40 anos de idade, com sintomas típicos de DRGE, sem sinais de alarme. Houve concordância em 58% em não realizar exame endoscópico neste subgrupo de pacientes antes do tratamento clínico.

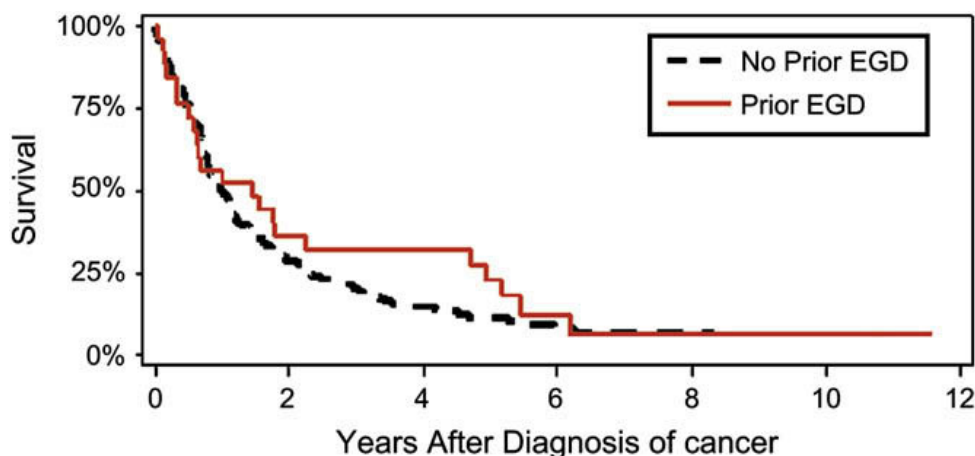
### **Estudos clínicos**

Effect of a prior endoscopy on outcomes of esophageal adenocarcinoma among United States veterans. Rubenstein JH, Sonnenberg A, Davis J, McMahon L, Inadomi JM. *Gastrointest Endosc.* 2008 Nov;68(5):849-55 [2].

Estudo retrospectivo realizado para avaliar a eficácia do rastreamento e vigilância para adenocarcinoma em pacientes com DRGE.

- Pacientes com diagnóstico de Adenocarcinoma de Esôfago entre 1995 a 2003 que tinham um diagnóstico prévio de DRGE foram identificados no banco de dados nacional dos *Veterans Affairs*.
- Os casos foram os sujeitos que tinham uma endoscopia entre 1 e 5 anos antes do diagnóstico de adenocarcinoma esofágico. O grupo controle foi formado por sujeitos com o mesmo diagnóstico, porém que não realizaram endoscopia prévia.
- Um total de 155 pacientes com adenocarcinoma e DRGE foram identificados.
- Pacientes que realizaram pelo menos uma endoscopia um ano antes do diagnóstico de adenocarcinoma de esôfago (n = 25) foram diagnosticados com estágios mais precoces da neoplasia do que aqueles sem endoscopia prévia (p = 0.02). Entretanto, estes pacientes não experimentaram um aumento significativo na sobrevida [OR de 0,93 IC 95% 0,58-1,50].

Figura 1. Mostra a curva de sobrevida nos pacientes com e sem endoscopia prévia [2].



Receipt of Previous Diagnoses and Endoscopy and Outcome From Esophageal Adenocarcinoma: A Population-Based Study With Temporal Trends. Cooper G; Kou T; Chak A. Am J Gastroenterol 2009; 104:1356 – 1362 [12].

- Estudo publicado recentemente avaliou pacientes de 68 anos ou mais com diagnóstico de adenocarcinoma de esôfago (entre 1994 e 2000) e diagnóstico de



DRGE ou esôfago de Barrett (entre 1991 a 2002) realizado entre 3 anos a 6 meses antes do diagnóstico de câncer.

- A associação desses dados com o estágio precoce de câncer (*in situ*) e a sobrevida foi avaliada
- Os autores identificaram 2754 pacientes, 30% deles com diagnóstico de câncer precoce.
- Dos 2754 pacientes diagnosticados com adenocarcinoma apenas 11,5% tinham realizado pelo menos uma endoscopia 3 anos a 6 meses antes do diagnóstico de câncer. Neste subgrupo de pacientes que realizaram endoscopia o diagnóstico de DRGE foi firmado em 22,4% e de Esôfago de Barrett em 8,1%.
- Houve uma associação forte entre diagnóstico de Esôfago de Barrett e câncer precoce (OR 3,68)
- Os achados apontaram 28,3% de câncer em estágio precoce em pacientes sem endoscopia prévia versus 49,4% em pacientes com EGD prévia; OR 1,52 [IC 95% 0,81-2,86].

<b>Características</b>	<b>Sobrevida Média (meses)</b>	<b>Análise Multivariada OR (95% IC)</b>
<b>Sem Endoscopia</b>	7 meses	1,00
<b>Endoscopia</b>	11 meses	0,66 (0,47-0,93)
<b>Sem Dx de EB</b>	7	1,00
<b>Dx prévio EB</b>	15	0,45 (0,25-0,80)
<b>Sem dx DRGE</b>	7	1,00
<b>Dx de DRGE</b>	8	0,90 (0,79-1,02)

Dx = diagnóstico; EB = Esôfago de Barrett; DRGE = Doença Refluxo Gastroesofágico

- Este estudo mostrou uma melhora significativa na sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma esofágico associada ao diagnóstico prévio de DRGE, Esôfago de Barrett ou endoscopia prévia. Entretanto, apenas a minoria dos pacientes teve diagnóstico prévio de Barrett (8,1%) dos 11,5% que realizaram endoscopia prévia.

A case – control study of endoscopy and mortality from adenocarcinoma of the esophagus or gastric cardia in persons with GERD. Kearney DJ, Crump C, Maynard C *et al.* Gastrointest Endosc 2003; 57:823 – 9 [11].

- O objetivo deste estudo foi determinar se a realização de endoscopia está associada com a diminuição da mortalidade por adenocarcinoma de esôfago ou cárdia nos pacientes com DRGE.
- Os casos foram os pacientes que morreram após o diagnóstico de adenocarcinoma de esôfago e cárdia e tinham diagnóstico prévio de DRGE. Os controles (proporção de 4:1) foram os pacientes que tiveram diagnóstico de DRGE no mesmo ano do diagnóstico da neoplasia.
- Foram identificados 245 casos e 980 controles. Pacientes que realizaram endoscopia entre 1 a 8 anos antes do desfecho de morte por adenocarcinoma de esôfago ou cárdia tiveram um efeito protetor para mortalidade por câncer. OR 0,66; IC 95% [0,45-0,96]. Houve uma redução de 34% na chance de morrer por adenocarcinoma de esôfago ou cárdia comparado com os sujeitos que não realizaram nenhuma endoscopia prévia (1 a 8 anos antes do desfecho de morte por adenocarcinoma).

#### **4. SUMÁRIO DAS EVIDÊNCIAS, INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES**

- Não há ensaios clínicos randomizados que avaliaram a mortalidade por adenocarcinoma em pacientes com DRGE crônico que realizaram ou não realizaram endoscopias periódicas. Tal estudo exigiria que pacientes fossem randomizados para vigilância versus não vigilância e seguidos por longo período. A baixa incidência de câncer nesta população e a longa latência para o desenvolvimento da doença tornariam o tamanho de amostra e o tempo de seguimento excessivamente grandes, inviabilizando a realização do mesmo sob o ponto de vista logístico e econômico.

- O estudo de Rubenstein *e col* [2] mostrou que embora os casos de adenocarcinoma com endoscopia prévia foram diagnosticados em estágios mais precoces, não houve melhora na sobrevida.
- Cooper G *e col* [12] relataram que os pacientes com adenocarcinoma que realizaram endoscopia prévia tiveram uma sobrevida média maior (4 meses de sobrevida) em relação aos pacientes que não realizaram o exame. O subgrupo de pacientes que, no momento da endoscopia, tiveram diagnóstico de Barrett apresentaram uma sobrevida média 8 meses maior em relação ao grupo controle.
- O estudo de caso e controle de Kearney DJ *e col* [11] publicado em 2003 foi o pioneiro em mostrar uma relação de redução na mortalidade de 34% em pacientes com DRGE que tinham realizado pelo menos uma endoscopia prévia.
- O consenso da ASGE [3] indica a realização de endoscopia para rastreamento de Barrett em pacientes “selecionados” conforme descrito na tabela 1. Segundo o consenso, pacientes com mais de 5 anos de sintomas DRGE, raça branca, sexo masculino, idade > 50 anos e história familiar de Barrett ou adenocarcinoma de esôfago seriam o grupo com maior benefício para rastreamento endoscópico.
- O rastreamento em todos os pacientes com DRGE não é custo-efetivo. A alta prevalência da DRGE nos países ocidentais e a baixa prevalência de metaplasia intestinal nos pacientes com DRGE sintomática torna difícil a adoção desta estratégia. Estudos em populações de indivíduos assintomáticos também mostram que a metaplasia intestinal especializada pode estar presente mesmo em pessoas que não apresentam os sintomas típicos de DRGE.
- No consenso da AGA [1] há uma recomendação contrária a realizar monitorização endoscópica em pacientes com DRGE; segundo os autores não há evidência que esta estratégia diminua o risco de câncer.
- O último consenso brasileiro sobre DRGE foi publicado em 2003; os autores desencorajam a realização de endoscopia em todos os pacientes com DRGE e indicam seguimento endoscópico em pacientes com esofagite acentuada (Grau C e D Los Angeles) para afastar metaplasia intestinal especializada.

- Sintomas de refluxo com “sinais de alarme” como disfagia ou odinofagia, perda de peso involuntária, massa palpável na região epigástrica ou exame de imagem mostrando úlcera ou estenose esofágica são indicações de exame endoscópico. Além dos sinais de alarme descritos, deve-se priorizar a investigação endoscópica de pacientes com mais de 40 anos de idade e/ou que apresentem uma história de pirose intensa e/ou noturna devido ao risco aumentado de Esôfago de Barrett e adenocarcinoma.

## SÍNTESE DAS RECOMENDAÇÕES

1. Não há evidências científicas adequadas que comprovem a eficácia da monitorização endoscópica em reduzir a mortalidade por adenocarcinoma de esôfago em todos os pacientes com DRGE.

2. Diretrizes clínicas baseadas em estudos retrospectivos e série de casos não recomendam a realização do rastreamento endoscópico em todos os pacientes com DRGE. No entanto, há controvérsia em relação a realização de rastreamento em subgrupos de maior risco para Esôfago de Barrett (mais de 5 anos de sintomas DRGE, raça branca, sexo masculino, idade > 50 anos e história familiar de Barrett ou adenocarcinoma).

**(Recomendação de Grau C)**

## 5.BIBLIOGRAFIA

1.American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. GASTROENTEROLOGY 2008;135:1383–1391.

2. Rubenstein JH, Sonnenberg A, Davis J, McMahon L, Inadomi JM. Effect of a prior endoscopy on outcomes of esophageal adenocarcinoma among United States veterans. Gastrointest Endosc. 2008 Nov;68(5):849-55.

3. ASGE Standards of Practice Committee . Role of endoscopy in the management of GERD . *Gastrointest Endosc* 2007 ; 66 : 219 – 42.
4. Vakil N; van Zanten SV; Kahrilas P; Dent J; Jones R The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900-20.
5. DeVault, KR, Castell, DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:190.
6. Kahrilas PJ. Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux in adults. *UpToDate* versão 17.1.
7. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005 May;54(5):710-7.
8. Bytzer P; Christensen PB; Damkier P; Vinding K; Seersholm N. Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999 Jan;94(1):86-91.
9. Lagergren J; Bergstrom R; Lindgren A; Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999 Mar 18;340(11):825-31.
10. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyren O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001 Dec;121(6):1286-93.
11. Kearney DJ , Crump C , Maynard *C e t al.* A case – control study of endoscopy and mortality from adenocarcinoma of the esophagus or gastric cardia in persons with GERD . *Gastrointest Endosc* 2003 ; 57:823 –9.
12. Cooper G; Kou T; Chak A. Receipt of Previous Diagnoses and Endoscopy and Outcome From Esophageal Adenocarcinoma: A Population-Based Study With Temporal Trends. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1356 – 1362.
13. II Consenso Brasileiro da Doença do Refluxo Gastroesofágico 2003.

Anexo 1 – Classificação endoscópica de Los Angeles

Grau	Achado Endoscópico
A	Uma ou mais erosões menores do que 5 mm
B	Uma ou mais erosões maiores do que 5 mm em sua maior extensão, não contínuas entre os ápices de duas pregas esofágicas
C	Erosões contínuas (ou convergentes) entre os ápices de pelo menos duas pregas, envolvendo menos do que 75% do órgão.
D	Erosões ocupando pelo menos 75% da circunferência do órgão