



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Emiliano de Carvalho Almodova

**O uso da endoscopia para o rastreamento do câncer
do trato aerodigestório alto em população de alto
risco**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Cirurgia, área Gastroenterologia.

Orientadora: Profa. Adjunta Erika Veruska Paiva Ortolan

**Botucatu
2015**

Emiliano de Carvalho Almodova

O uso da endoscopia para o rastreamento do
câncer do trato aerodigestório alto em população
de alto risco

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título
de Doutor em Cirurgia, área
Gastroenterologia.

Orientadora: Profa. Adjunta Erika Veruska Paiva Ortolan

Botucatu
2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Almodova, Emiliano de Carvalho.

O uso da endoscopia para o rastreamento do cancer do trato aerodigestório alto em população de alto risco / Emiliano de Carvalho Almodova. - Botucatu, 2015

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Érika Veruska Paiva Ortolan
Capes: 40101118

1. Esôfago - Câncer. 2. Endoscopia. 3. Carcinoma de células escamosas. 4. Câncer - Prevenção.

Palavras-chave: Câncer de esôfago; Câncer do trato aerodigestório alto; Endoscopia; Prevenção; Rastreamento.

Dedicatória

Aos meus pais, Álvaro que me despertou para Medicina e Bernadete, que faz as coisas acontecerem. Já vos era muito grato, após ser pai compreendi que minha gratidão sempre será insuficiente.

À minha esposa Renata, eterna parceira que ilumina minha vida.

Aos meus filhos, Tomás e Marina, anjos que me mostraram a dimensão do amor.

À minha irmã Leticia, amiga de todas as horas.

Aos pacientes, razão principal desta jornada.

Agradecimentos

A Professora Adjunta Erika Veruska Paiva Ortolan, obrigado por este convívio tão agradável e enriquecedor, tenho certeza de que não chegaria a este ponto caso não fosse minha orientadora. Agradeço em especial pela amizade construída.

Ao Professor Doutor Edmundo Mauad idealizador e incentivador deste projeto.

Ao Dr. Paulo Prata e Dra. Scylla Duarte Prata fundadores da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, instituição exemplo que acolhe e trata com dignidade pacientes de todo Brasil.

Ao Sr. Henrique Duarte Prata diretor executivo da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos e fomentador do desenvolvimento científico da instituição.

À Fundação Pio XII por sua estrutura voltada a produção científica.

À Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP (FMB-UNESP) pela oportunidade de desenvolver este estudo.

Ao Corpo Docente da Pós Graduação da FMB-UNESP, pela generosidade e respeito.

Aos médicos endoscopistas pela amizade e parceria na realização deste estudo: Gilberto Fava, Denise Peixoto Guimarães, Wagner Colaiacovo, Liza Maria Lopes da Silva Alvarenga, Thiago Rabelo da Cunha e Pedro Luiz T. de Arruda Lourenção.

A Equipe de Enfermagem do Depto de Endoscopia do Hospital de Câncer de Barretos, pelo companheirismo, Maria Conceição de Oliveira, Marilene Aparecida Simeão, Aldenir Fresca, Marta Murra de Oliveira, Ana Paula do Nascimento, Sirlene Aparecida de Oliveira, Maria Neridineide Mota e Janaina Rodrigues do Nascimento.

Ao Núcleo de Apoio à Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos, em especial aos Prof. Dr. André Lopes Carvalho, Prof. Dr. José Humberto T. G. Fregnani, Allini Mafra e Anderson Paulo Scorsato.

Aos funcionários da FMB-UNESP, todos sempre solícitos, em especial à Regina Spadin, Janete Aparecida H. Nunes Silva e Gisele de Oliveira Orsi pela ajuda constante.

Tudo aquilo que o homem ignora, não existe para ele.
Por isso o universo de cada um, se resume ao tamanho do seu saber.

Albert Einstein

Resumo

O câncer de esôfago é um dos menos estudados e mais mortais cânceres do mundo. Apesar de avanços tecnológicos, sua sobrevida global permanece próxima a 10% em 5 anos. No entanto, o diagnóstico precoce muda radicalmente seu prognóstico, visto que o tumor “in situ” tem sobrevida em 5 anos maior que 95%. O carcinoma espinocelular (CEC) é o principal subtipo no Brasil (96% dos casos) e no mundo (93% dos casos). Os principais fatores de risco para o CEC de esôfago, bem como para todos os cânceres do trato aerodigestivo alto são o uso de álcool e tabaco. Assim realizou-se rastreamento de neoplasias em indivíduos etilistas e tabagistas, oriundos de duas cidades de 15 mil habitantes cada, através da realização de endoscopia do trato aerodigestivo, com o uso de Lugol. Em 164 exames diagnosticou-se 13 neoplasias (1 faríngea, 3 laríngeas, 3 esofágicas, 5 gástricas e 1 duodenal) e um caso indefinido para neoplasia na faringe. Houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,02106$) na prevalência de neoplasias quando se examina somente o esôfago em comparação com o exame de laringe, faringe, esôfago, estômago e duodeno. O consumo de 60g/dia de etanol ou mais aumentou a razão de chances em 5,2 [1,27 : 21,19] e o uso simultâneo de álcool e tabaco aumentou a razão de chances em 5,82 [1,55 : 21,73] para se ter um rastreamento positivo. O sexo masculino teve 12,5x [1,53 : 94,06] maior a razão de chances de seu rastreamento ser positivo em relação ao sexo feminino. Fato explicado, nesta amostra, pelo maior consumo de médio de álcool ($p<0,001$) e fumo ($p<0,001$) dos homens em relação às mulheres e também maior uso concomitante de álcool e tabaco entre os homens quando comparado com as mulheres ($p<0,001$). Conclui-se, com esta amostra, que ao utilizar a endoscopia para o rastreamento de todos os órgãos passíveis de serem examinados endoscopicamente, há um aumento considerável na prevalência de neoplasias diagnosticadas. Os dados deste estudo também sinalizam uma maior positividade no rastreamento de indivíduos com maior consumo ou uso simultâneo de álcool e fumo (padrão de consumo do sexo masculino). A inclusão de indivíduos com alto consumo de álcool e tabaco e a abordagem de todo trato aerodigestivo deve ser motivo de novos estudos que possam avaliar a relação de custo efetividade deste modelo de rastreamento.

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	8
1.1 O Câncer de Esôfago.....	8
1.2 O Câncer de Laringe e Faringe.....	8
1.3 O câncer de Estômago e Duodeno.....	9
1.4 Fatores de risco para o CEC do Trato Aerodigestivo.....	9
1.5 Rastreamento.....	10
2 METODOLOGIA.....	13
2.1. População alvo e critérios de inclusão.....	13
2.2. Estimativa da população com perfil de risco.....	14
2.3. Exame endoscópico.....	14
2.4. Exame histológico.....	15
2.5. Análise estatística.....	16
3 RESULTADOS.....	18
4 DISCUSSÃO.....	23
REFERÊNCIAS.....	26
REVISÃO DA LITERATURA.....	31
ANEXOS.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociais e de estilo de vida em relação ao resultado do rastreamento.	20
Tabela 2-Resultado do rastreamento segundo localização anatômica.	21
Tabela 3-Classificação endoscópica dos casos de rastreamento positivo	22

1 INTRODUÇÃO

1.1 O Câncer de Esôfago

O câncer de esôfago é atualmente o oitavo mais comum no mundo, com uma estimativa de 456 mil novos casos em 2012 (3,2% do total), e a sexta causa de morte por câncer, com um número estimado de 400.000 mortes (4,9% do total). A incidência é cerca de 2,4 vezes maior em homens. Em torno de 80% dos casos em todo o mundo ocorrem em regiões socioeconomicamente menos desenvolvidas (1). No Brasil, o câncer de esôfago é o sexto mais frequente entre homens e o décimo quinto entre as mulheres. O subtipo mais frequente é o carcinoma espinocelular (CEC), responsável por 96% dos casos. Estimam-se 10.780 novos casos entre homens e 2770 entre mulheres para 2014. Em 2011, foram registradas 7.636 mortes, sendo 5.961 homens e 1.675 mulheres (2).

A despeito dos avanços tecnológicos nos últimos 25 anos no campo da cirurgia, quimioterapia e radioterapia, não se observou melhora significativa no prognóstico (3), com sobrevida global de apenas 12% em cinco anos (4, 5), tornando o câncer de esôfago um dos cânceres mais mortais no mundo (6).

Convém destacar que o fator prognóstico mais importante desta neoplasia maligna é a detecção em estádios iniciais, uma vez que muda radicalmente a sobrevida. Os cânceres “*in situ*” (estadio 0) apresentam sobrevida maior que 95% em cinco anos. Os pacientes com estadio IV, por outro lado, recebem apenas tratamento paliativo e a sobrevida média, em geral, é inferior a um ano (7). Infelizmente, no ocidente, a proporção de carcinomas precoces é extremamente baixa quando comparada com o Japão (8).

1.2 O Câncer de Laringe e Faringe

O CEC corresponde a 95% das neoplasias malignas de laringe, a maioria delas glóticas ou supraglóticas, com elevada incidência em homens (10/100.000 habitantes ou mais) no sul e centro da Europa, sul do Brasil, Uruguai, Argentina e entre negros norte-americanos. A interpretação da incidência do câncer da hipofaringe pode apresentar viés por erro ou confusão com outras regiões da faringe e sua incidência registrada é maior entre homens (> 2.5/100.000 habitantes), na Índia, Brasil e na Europa Central e Ocidental (9).

A sobrevida global em cinco anos para CEC de laringe glóticos é de 80 a 85%, supraglóticos de 65 a 75% e cerca de 40% para os subglóticos (9). Já os CEC de hipofaringe têm sobrevida em cinco anos de 62,5% (9). Tais neoplasias possuem taxas de sobrevida em cinco anos melhores que o câncer de esôfago, contudo, à custa, de tratamentos por vezes mutilantes.

1.3 O câncer de Estômago e Duodeno

O câncer gástrico é o quinto mais comum no mundo, com uma estimativa de 952 mil novos casos em 2012 (6,8% do total), e a terceira causa de morte por câncer, com um número estimado de 723.000 mortes (8,8% do total) (1). Apesar de fatores dietéticos e infecção por *Helicobacter pylori* constituírem seus principais fatores de risco, atualmente, o tabagismo também é considerado fator de risco para o adenocarcinoma gástrico (10-13). O câncer do intestino delgado é raro, o adenocarcinoma ocorre preferencialmente no duodeno. Há relatos de que o consumo concomitante de álcool e tabaco pode estar associado com o adenocarcinoma de intestino delgado (14, 15).

1.4 Fatores de risco para CEC do Trato Aerodigestivo

No ocidente, vários estudos epidemiológicos estabeleceram que o consumo de álcool e de tabaco são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de neoplasias das vias aéreas superiores e do trato digestivo alto, como de laringe, boca, faringe e esôfago (6, 16-18). Constatou-se, também, a ação sinérgica com o consumo destas substâncias (19, 20).

Resultados preliminares do maior estudo epidemiológico já realizado sobre a relação entre dieta e câncer, com mais de 500.000 indivíduos em 10 países europeus, denominado *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), confirma a influência do consumo de álcool e tabaco nos cânceres do trato aerodigestivo (21, 22). O consumo de 14 a 31 anos/maço aumentou em 2,8 vezes, 32 a 54 anos/maço aumentou o risco em 4,5 vezes e mais que 54 anos/maço aumentou em 5,8 vezes o risco para CEC de esôfago (23). Uma dose superior a 60 gramas de etanol por dia (750 ml de vinho) aumentou o risco de uma dessas neoplasias em 9 vezes. Deve-se enfatizar que a combinação de álcool e tabaco teve um efeito multiplicador que aumentou o risco em 50 vezes (21, 22).

Outros fatores de risco para o CEC de esôfago são condições que provocam inflamação crônica no epitélio escamoso (24) como, por exemplo, alimentos contaminados com fungos, sílica, nitrosaminas, cáusticos e estase crônica causada por megaesôfago (6, 25, 26). São descritas ainda as Síndromes de Howel-Evans (tilose) e Plummer-Vinson como fatores de risco. Deficiências de ácido fólico, vitaminas A, C, riboflavinas, molibdênio e selênio também podem estar envolvidas no desenvolvimento de neoplasia maligna do esôfago (27-29).

Também está estabelecida associação entre CEC de cabeça e pescoço com CEC de esôfago (30). Estudos recentes, incluindo resultados desse grupo de pesquisa, descrevem ainda uma associação entre o CEC de esôfago e de cabeça e pescoço com a gastrite atrófica (31-33).

1.5 Rastreamento

Para que possa ser alvo de um programa de rastreamento, a doença deve constituir-se em um importante problema de Saúde Pública; apresentar uma fase pré-clínica detectável; mostrar benefícios quando o início do tratamento ocorre em sua fase pré-clínica, em comparação ao seu início após os primeiros sintomas; ter um teste para rastreamento com níveis aceitáveis de acurácia, viabilidade, reprodutibilidade e custo (34-36).

Não há consenso em realizar programas de rastreamento populacional para o câncer de esôfago como ocorrem com neoplasias de mama, colo uterino, próstata, cólon e reto, em vista da relativa baixa incidência do câncer esofágico, da falta de sintomas iniciais e da raridade de uma forma hereditária (6).

Contudo, uma análise mais cuidadosa permite identificar orientações para rastreamento do câncer de esôfago em populações de risco aumentado: a ASGE (*American Society for Gastrointestinal Endoscopy*) recomenda vigilância com endoscopia em portadores da Síndrome de Howel-Evans (Tilose) e de esofagite cáustica (37). A SOBED (Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva) em sua diretriz recomenda cromoendoscopia com Lugol para portadores de câncer primário de cabeça e pescoço (38).

Portadores de Esôfago de Barrett também participam de programas de vigilância com exame endoscópico (39-42).

Estudos de rastreamento do CEC de esôfago em população de risco conseguiram êxito no diagnóstico precoce. Yokoyama et al. detectaram 21 CEC

superficiais de esôfago e 13 neoplasias entre boca, laringe, faringe, estômago e duodeno, em 629 etilistas (83% tabagistas) (43), demonstrando o potencial da endoscopia em fazer prevenção não somente do esôfago mas de todo trato aereodigestivo alto. Dubuc et al. encontraram 2,9% de carcinoma, displasia de alto grau e/ou displasia de baixo grau no esôfago, em 408 etilistas e tabagistas (8). Meyer et al. encontraram 8,5% de neoplasias esofágicas em seu grupo de etilistas e tabagista (44). Ban et al. relataram prevalência de 3,9% de CEC de esôfago em 255 pacientes etilistas (45). Fagundes et al. detectaram dois tumores avançados e 13 displasias (neoplasias não invasivas) em 190 homens consumidores de álcool, tabaco e mate (46).

Segundo Lambert, a prevenção oportunista para o CEC de esôfago precoce baseia-se em realizar endoscopia digestiva alta em tabagistas e etilistas assintomáticos. O autor propõe a realização de programas populacionais de rastreamento em áreas de alto risco como regiões da China e Sul do Brasil (47). Também reitera que a endoscopia tem papel importante na detecção e caracterização das lesões neoplásicas ao longo do trato digestivo para todas as estratégias de rastreamento, como procedimento primário aplicados em todas as prevenções oportunistas ou depois de testes “filtros” positivos em programas de rastreamento populacional. Ainda sugere a vigilância endoscópica do esôfago em pessoas com risco aumentado de CEC por causa de um alto consumo de álcool e tabaco. Porém, ressalta que não há uma análise confiável da relação custo/efetividade no rastreamento para o CEC do esôfago mesmo em países com um alto risco (47).

Atualmente, as lesões precursoras e iniciais do câncer esofágico estão bem estabelecidas como ocorre com o câncer do cólon e reto (48). Soma-se a isso, o advento de novas técnicas de ressecções endoscópicas curativas, para o tratamento destas lesões, com baixas taxas de complicação quando comparados à esofagectomia, reforçando a importância dos programas que busquem o diagnóstico precoce (49, 50).

A endoscopia digestiva não apenas é o único método aprovado e efetivo para o rastreamento do câncer de esôfago (51), como também é capaz de identificar lesões precursoras e neoplasias precoces na laringe e faringe, otimizando o rastreamento.

Considerando-se a relevância epidemiológica do CEC de esôfago, de faringe e de laringe; a dramática melhora da sobrevida decorrente do diagnóstico precoce; a falta de consenso em rastrear tais neoplasias em populações com risco aumentado; a baixíssima prevalência de neoplasias superficiais no ocidente e o advento de novas técnicas curativas de ressecção minimamente invasivas endoscópicas e laparoscópicas, o objetivo desse estudo foi realizar um rastreamento de neoplasias malignas e lesões pré malignas em indivíduos etilistas e tabagistas, através da realização de endoscopia de todo o trato aerodigestivo alto, associada à cromoscopia do esôfago com o Lugol.

2 METODOLOGIA

Estudo com coleta de dados prospectiva, entre 2010 a 2012, e delineamento transversal.

2.1. População alvo e critérios de inclusão

Agentes comunitários do Programa de Saúde da Família selecionaram na população de duas cidades, com cerca de 15.000 habitantes cada, indivíduos com o seguinte perfil epidemiológico:

- (1) idade maior que 40 anos de ambos os sexos;
- (2) consumo mínimo de 5 doses de bebida destilada por semana, durante um período mínimo de 20 anos (11,4 g etanol/dia); e/ou consumo de tabaco de pelo menos um maço de cigarros durante um período mínimo de 20 anos (20 anos/maço).

Foram considerados critérios de exclusão:

- (1) Qualquer condição clínica que contra-indicasse a realização de sedação endovenosa usada em endoscopia;
- (2) Alergia a iodo;
- (3) Doença tireoidiana descompensada;
- (4) CEC prévio do trato aerodigestivo alto.

Os indivíduos que preenchiam os critérios de inclusão foram convidados pelos agentes comunitários a realizarem endoscopia digestiva alta no Hospital de Câncer de Barretos.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital do Câncer de Barretos (292/2010) e todos os indivíduos que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

2.2. Estimativa da população com perfil de risco

O I Levantamento Nacional Sobre Consumo de Álcool na População Brasileira da Secretaria Nacional Antidrogas realizado em 2007 caracterizou como “bebedor frequente pesado” (bebe uma vez ou mais por semana e consome 5 ou mais doses por ocasião, uma vez na semana ou mais) e “bebedor frequente” (bebe uma vez por semana ou mais e pode ou não consumir 5 ou mais doses por ocasião, pelo menos 1 vez por semana, mas mais de 1 vez por ano). Segundo o mesmo levantamento a população brasileira tem 10% de “bebedores frequentes pesados” e 19% de “bebedores frequentes” entre 35 e 44 anos; 7% de “bebedores frequentes pesados” e 14% de “bebedores frequentes” entre 45 e 59 anos; 3% de “bebedores frequentes pesados” e 9% de “bebedores frequentes” acima de 60 anos. Cruzando tais dados com o número de residentes por faixa etária nos dois municípios alvos do rastreamento, estimou-se que cerca de 2306 indivíduos poderiam preencher os critérios de inclusão segundo as taxas de consumo de álcool da população brasileira (52).

A Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) sobre tabagismo realizado em 2008 relata que 15% da população da região Sudeste é tabagista diário. Descreve ainda que 33,9% dos tabagistas diários fumam entre 15 e 24 cigarros dia e 9,8% fumam mais que 25 cigarros por dia. Desta forma, 43,7% dos tabagistas diários consomem mais de 15 cigarros por dia, ou seja, 6,55% da população. Cruzando tais informações com os critérios de inclusão deste estudo e a população maior de 40 anos residente em ambos os municípios, estima-se que 763 indivíduos poderiam ser elegíveis segundo o perfil de consumo de tabaco da população brasileira (53).

Desta forma estimou-se que 3069 indivíduos preenchiam os critérios de inclusão para participar do estudo.

2.3. Exame endoscópico

Foram utilizados os equipamentos Olympus Elvis Exera II 180 e Fujinon EPX 4400. A sedação foi realizada com Midazolan 3 mg, Fentanil 50mcg e Propofol 100mg. Todos os pacientes tiveram sua frequência cardíaca e oximetria de pulso monitorizados. Os exames foram realizados por endoscopistas com experiência em endoscopia oncológica.

O exame da cavidade oral foi clínico. O exame endoscópico avaliou todas as estruturas anatômicas da faringe e laringe (exceto rinofaringe) sob luz branca, sem cromoscopia ou filtros ópticos.

Para o exame do esôfago, foi utilizada a luz branca. A cromoscopia com Lugol 2,5% foi precedida de lavagem do órgão com 20 ml de uma solução composta por 300 mg de acetilcisteína, diluída em 17 ml de água destilada. Foram realizadas biópsias de lesões iodo claras e iodo negativas maiores ou iguais a 5mm.

Para o exame do estômago e duodeno também foi utilizada a luz branca do endoscópio.

Toda lesão suspeita foi biopsiada e classificada em lesões precoces, segundo a Classificação de Paris (0-Ip, 0-Is, 0-IIa, 0-IIb, 0-IIc, 0-III e mistas)(48) e avançadas, segundo a Classificação de Borrmann (I, II, III, IV e inclassificável)(54).

2.4. Exame histológico

O exame anatomopatológico foi realizado por patologistas com experiência em oncologia e posteriormente revisado por um único patologista, não cego, segundo os critérios da Classificação de Vienna abaixo (55):

Categoria 1: Negativo para displasia/neoplasia:

A arquitetura está dentro dos limites da normalidade. Não se observam anormalidades nucleares significativas. Pode haver alteração nuclear discreta e/ou estratificação nuclear quando associados à inflamação e ulceração.

Categoria 2: Indefinido para displasia:

A arquitetura pode estar distorcida moderadamente. As alterações nucleares estão presentes, mas são menos marcantes das observadas nas displasias.

Categoria 3: Neoplasia não-invasiva de baixo grau/Displasia de baixo grau:

Arquitetura celular alterada, com núcleos atípicos se mantendo até a metade basal da espessura mucosa.

Categoria 4: Neoplasia não-invasiva de alto grau:

4.1: Displasia de alto grau: Arquitetura celular alterada e núcleos com atipias intensas que ocupam mais de 2/3 da espessura mucosa, observando-se ainda vestígios de epitélio normal preservado.

4.2: Carcinoma “*in-situ*”: Arquitetura celular totalmente alterada e núcleos com atipias intensas ocupando a totalidade da espessura mucosa (até a superfície). A membrana basal está preservada e não há invasão da lâmina própria.

4.3: Suspeito para carcinoma invasivo: As mesmas características do item 4.2, porém com áreas em que há dúvida em relação à preservação da membrana basal.

Categoria 5: Neoplasia invasiva:

5.1: Carcinoma intramucoso: Invasão da lâmina própria ou muscular da mucosa

5.2: Carcinoma submucoso ou com invasão mais profunda

Considerou-se não neoplásicos os casos negativos para neoplasia e indefinidos para neoplasia, e neoplásicos as neoplasias não invasivas de baixo grau, alto grau e o carcinoma invasivo. Entretanto, por tratar-se de estudo de rastreamento considerou-se rastreamento positivo os casos neoplásicos e os casos indefinidos para neoplasia, visto que estes devem ser seguidos. Assim, rastreamento negativo foram os casos sem lesões endoscópicas suspeitas, ou seja, não submetidos a biópsias e aqueles submetidos a biópsias com resultado anatomopatológico negativo para neoplasia.

2.5. Análise estatística

Indivíduos que apresentaram mais de uma lesão, no mesmo ou em diferentes órgãos, considerou-se, para análise estatística, a lesão mais grave segundo a histologia e dimensões.

Lesões identificadas na boca, laringe, faringe e esôfago foram denominadas lesões em epitélio escamoso, já aquelas identificadas no estômago e duodeno foram denominadas lesões em epitélio colunar. Foi realizada a análise descritiva dos dados por meio de frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas.

Para as variáveis quantitativas foram calculadas as medidas-resumo (média e desvio padrão).

Para avaliar as diferenças entre os grupos foram utilizados os testes Qui-quadrado e Mann-Whitney. A comparação entre as classes das variáveis categóricas foi expressa por razão de chances (odds ratio - OR) bruta e por seus respectivos intervalos com 95% de confiança (IC 95%).

3 RESULTADOS

Foram realizadas endoscopias digestivas em 164 pacientes. A média da idade dos indivíduos examinados foi de 52 anos ($\pm 10,32$), 91 eram homens (55,5%) e 73 mulheres (45,5%).

A média do consumo de etanol foi de 55,3 gramas de etanol por dia ($\pm 103,8$). A média da de consumo de tabaco foi de 73,8 anos/maço ($\pm 51,4$). A média de consumo dos homens foi de 86,86 ($\pm 121,60$) gramas de etanol por dia e 93.237 (± 58.432) anos/maço, o das mulheres foi de 16 (± 55.49) gramas de etanol pordia e 51.082 (± 28.468) anos/maço. Tais diferenças apresentaram significância estatística ($p < 0,001$) tanto para o consumo de álcool quanto para o de tabaco.

Entre os homens, 55 bebiam e fumavam contra 36 que bebiam ou fumavam, entre as mulheres 14 bebiam e fumavam contra 59 que bebiam ou fumavam. Esta diferença quanto ao maior consumo concomitante de álcool e fumo dos homens, também foi significativa ($p < 0,001$).

As características sociais e de estilo de vida também podem ser observadas na tabela 1.

Lesões estavam presentes em todos os órgãos examinados endoscopicamente, conforme mostra a Tabela 2. Dos 164 sujeitos examinados colheu-se biópsias de 68, muitas vezes mais de uma biópsia por indivíduo. O exame anatomopatológico de 38 biópsias no epitélio escamoso revelou 7 neoplasias (4 neoplasias não invasivas de baixo grau, 1 CEC “in situ” e 2 invasivas), uma lesão indefinida para neoplasia, a qual foi adicionada às 7 neoplasias denominando este grupo como rastreamento positivo no epitélio escamoso. Das 38 biópsias no epitélio colunar, 6 revelaram neoplasias não invasivas de baixo grau. Ressalta-se a presença de 26 úlceras pépticas. A sintomatologia dos indivíduos não foi analisada visto que todos realizaram a endoscopia a partir da busca ativa dos agentes de saúde, baseados nos critérios de inclusão. Também não houve outros fatores de risco relevantes na amostra. O aspecto endoscópico dos casos de rastreamento positivo está na tabela 3.

A Tabela 1 resume as razões de chances de se ter um rastreamento positivo conforme o sexo, padrões de consumo de álcool, tabaco e uso concomitante de álcool e tabaco.

A prevalência de neoplasias diagnosticadas foi de 7,9% (13/164), sendo 1,8% (3/164) no esôfago; 2,4% (4/164) na cabeça e pescoço; 4,3% (7/164) em todo epitélio escamoso e de 3,6% (6/164) em todo epitélio colunar. Houve maior prevalência de neoplasias diagnosticadas entre os homens: no esôfago foi de 2,2% (2/91), na cabeça e pescoço 4,4% (4/91), em todo epitélio escamoso foi de 6,6% (6/91) e no epitélio colunar foi de 3,6% (6/164). A prevalência total de neoplasias foi de 7,9% (13/164), e de 13% (12/91) nos homens. Observou-se diferença estatisticamente significativa ($p=0,02106$) na prevalência de neoplasias localizadas no esôfago em comparação à frequência de neoplasias diagnosticadas em todos os órgãos em conjunto, incluindo esôfago.

Tabela 1 - Características sociais e de estilo de vida em relação ao resultado do rastreamento.

Variável Categoria	n	%	Rastreamento Lesões no Epitélio escamoso		OR ^{Bruta} [IC 95%]	Rastreamento Lesões no Epitélio colunar		OR ^{Bruta} [IC 95%]	Rastreamento		OR ^{Bruta} [IC 95%]
			Negativo	Positivo		Negativo	Positivo		Negativo	Positivo	
Sexo											
Feminino	73	44,5	72	1	1	73	0	1	72	1	1
Masculino	91	55,5	84	6	6,00 [0,72 : 49,92]	85	6	NA	78	13	12,0 [1,53 : 94,05]
Raça											
Branca	60	65,9	57	3	1	57	3	1	54	6	1
Negra	17	18,7	16	1	1,19 [0,16 : 12,20]	17	0	NA	16	1	0,56 [0,06 : 5,02]
Parda	13	14,3	12	1	1,58 [0,15 : 16,56]	12	1	1,58 [0,15 : 16,56]	11	2	1,64 [0,29 : 9,19]
Amarela	1	1,1	1	0	NA	1	0	NA	1	0	NA
Tabaco											
Não	5	3,0	5	0	1	5	0	1	5	0	1
Sim	159	97,0	151	8	NA	153	6	NA	145	14	NA
Carga tabagica											
0 - 54	79	48,5	75	4	1	78	1	1	74	5	1
> 54	85	51,8	81	4	0,98 [0,24 : 3,83]	80	5	4,87 [0,55 : 42,67]	76	9	1,75 [0,56 : 5,47]
Álcool											
Não	90	54,9	88	2	1	89	1	1	87	3	1
Sim	74	45,1	68	6	3,88 [0,76 : 19,84]	69	5	6,45 [0,73 : 56,48]	63	11	5,06 [1,35 : 18,9]
Gramas etanol dia											
0	90	54,9	88	2	1	89	1	1	87	3	1
1 a 60	28	17,1	27	1	1,63 [0,14 : 18,67]	25	3	10,68 [1,06 : 107,19]	24	4	4,83 [1,01 : 23,08]
> 60	46	28,0	41	5	5,36 [0,99 : 28,82]	44	2	4,04 [0,36 : 45,83]	39	7	5,20 [1,27 : 21,19]
Álcool x Tabaco											
Bebem OU fumam	95	57,9	93	2	1	94	1	1	92	3	1
Bebem E fumam	69	42,1	63	6	4,43 [0,86 : 22,65]	64	5	7,34 [0,84 : 64,34]	58	11	5,82 [1,55 : 21,73]
Total	164	100	156	8		158	6		150	14	

Teste estatístico: Regressão logística para o cálculo do Odds Ratio (OD bruta).

Tabela 2-Resultado do rastreamento segundo localização anatômica.

Resultado	Escamoso				Colunar		Total
	Boca	Faringe	Laringe	Esôfago	Estomago	Duodeno	
Indefinido para neoplasia	0	1	0	0	0	0	1
Neoplasia não invasiva de baixo grau	0	0	3	1	5	1	10
Neoplasia não invasiva de alto grau (cec " <i>in situ</i> ")	0	0	0	1	0	0	1
Neoplasia invasiva	0	1	0	1	0	0	2
Total	0	2	3	3	5	1	14

Tabela 3-Classificação endoscópica dos casos de rastreamento positivo

Classificação	n	%
Paris 0-IIa	5	35
Paris 0-IIb	3	21
Paris 0-IIc	2	14,3
Paris 0-III	1	7,1
Paris 0-IIb+IIc	1	7,1
Borrmann III	2	14,3
Total	14	100

4 DISCUSSÃO

No presente estudo, considerando-se uma comunidade fechada e assistida integralmente por um programa de saúde comunitária, realizou-se 164 endoscopias; pouco mais de 5% da população estimada com perfil de risco para neoplasia do trato aerodigestivo. Isso pode ser explicado pelo fato de tratar-se de um estudo piloto, dependente da colaboração não remunerada de 60 agentes municipais de saúde e também demonstrando a dificuldade em implementar programas de prevenção, principalmente envolvendo adictos. Neste grupo foram diagnosticadas 13 neoplasias e um caso indefinido para neoplasia, ou seja, 8,5% das pessoas receberam tratamento de suas neoplasias ou entraram em vigilância. Mesmo tratando-se de um rastreamento para indivíduos assintomáticos, triados por fatores de riscos, das 13 neoplasias duas já eram avançadas como mostra a tabela 3.

Apesar do escopo principal do estudo não ser a comparação entre os diferentes protocolos de rastreamento de câncer, no Brasil a mamografia tem custo semelhante à EDA (R\$ 45,00 - tabela SUS) e onde a taxa de detecção de câncer de mama com mamografia é de 6 a 10 casos em 1000 mulheres examinadas, ou seja, 0,6 a 1,0%(56). Pelo fato da EDA ser um exame ainda pouco disponível em todo território nacional, invasivo, de alto custo de equipamentos e insumos, a despeito da baixa remuneração (R\$ 48,16 – tabela SUS(57)), no presente estudo, ampliou-se o espectro diagnóstico avaliando-se parte da cabeça e pescoço, esôfago, estômago e duodeno, visto que álcool e fumo são os principais fatores de risco para o CEC do trato aerodigestivo. Por isso, o exame de endoscopia digestiva alta foi aproveitado em todo seu potencial.

Yokoyama et al., em um estudo de coorte prospectivo realizado no Japão entre 1993 e 1994, estudaram 629 homens alcoólatras maiores de 40 anos (média de consumo de 125 g/dia de álcool por 28 anos). Destes 629, 86% eram tabagistas (média de 24 cigarros/dia por 33 anos). Todos os pacientes foram submetidos à avaliação de cabeça e pescoço e cromoscopia do esôfago com solução de Lugol, sendo identificadas 25,8% de áreas iodo-claras no esôfago (162/629) e 3,3% de neoplasias superficiais de esôfago (21/629), além de 13 neoplasias em outros órgãos (2 orais, 3 laringe/hipofaringe, 7 gástricas e 1 duodenal) (43). Este resultado demonstrou o potencial da endoscopia como exame preventivo não somente no esôfago, mas em todo trato aereodigestivo alto.

Em estudo multicêntrico francês, Dubuc et al. avaliaram pacientes com antecedente de CEC de cabeça e pescoço ou câncer traqueobrônquico (grupo 1, n = 393); pancreatite alcoólica (grupo 2, n = 76); cirrose alcoólica (grupo 3, n = 218) e em uso concomitante de álcool e tabaco (grupo 4, n = 408). O rastreamento endoscópico permitiu o diagnóstico de câncer, displasia de alto grau e displasia de baixo grau em 67 pacientes (6% do total). Estritamente no grupo 4 (tabaco e álcool) foram encontrados 2,9% de carcinoma, displasia de alto grau e/ou displasia de baixo grau. Porém, carcinoma e displasia de alto grau foram significativamente mais prevalentes no grupo 1(8).

Meyer et al. avaliaram 153 pacientes com consumo de mais de 80 g/dia de álcool por mais de 15 anos ou mais de 40 g/dia de álcool, associados a consumo de mais de 15 anos/maço, nos quais foi identificada uma prevalência de câncer de esôfago de 8,2%. Neste estudo, apenas 18% das lesões foram diagnosticadas devido à cromoscopia com Lugol, mas esta foi útil para avaliação precisa dos limites e extensão das lesões suspeitas (44). Também no Japão, Ban et al. relataram prevalência de 3,9% de CEC de esôfago em 255 pacientes etilistas(45).

No sul do Brasil, Fagundes et al., com o objetivo de avaliar o uso do Lugol para rastreamento de CEC de esôfago, selecionaram 190 homens expostos por mais de 10 anos a três fatores de risco conhecidos para este câncer: álcool (ingestão acima de 80 g/dia de álcool), tabaco (consumo superior a 10 cigarros/dia) e mate (usuário de mais de 500 ml de mate/dia). Detectaram 2 tumores avançados e 13 displasias no esôfago(46).

Cada estudo citado tem suas particularidades, mas todos foram capazes de detectar neoplasias esofágicas em tabagistas e etilistas, em uma prevalência que variou entre 2,9% (8) e 8,5% (44). No presente estudo, a prevalência de neoplasias no esôfago foi de 1,8% (3/164), em todo epitélio escamoso(trato aerodigestório alto) de 4,3% (7/164),no epitélio colunar de 3,6% (6/164) e a prevalência total de neoplasias foi de 7,9% (13/164). A prevalência aumenta para o sexo masculino: neoplasias no esôfago, 2,2% (2/91), na cabeça e pescoço, 4,4% (4/91) e em todo epitélio escamoso, 6,6% (6/91), aproximando estes resultados ao descritos na literatura. Observou-se diferença estatisticamente significativa ($p=0,02106$) na prevalência de neoplasias quando se examina somente o esôfago em comparação com o exame de laringe, faringe, esôfago, estômago e duodeno, o que reforça a importância de utilizar a EDA em todo seu potencial. Muitos estudos demonstram

que o tabaco aumenta o risco para câncer gástrico (10-13), fato que poderia explicar as cinco neoplasias não invasivas de baixo grau rastreadas nesta amostra. Também há relatos de álcool e fumo aumentarem o risco para adenocarcinoma do intestino delgado (14, 15).

Quanto ao perfil dos indivíduos rastreados, a tabela 1 não mostra diferença estatisticamente significativa, em relação à presença de neoplasias no epitélio escamoso e glandular quanto ao consumo de álcool e tabaco. Entretanto, ao analisar todos os casos de rastreamento positivo observou-se aumento da razão de chances em 5,2x [1,27:21,19] para indivíduos que consomem doses maiores que 60 gramas de etanol por dia em relação aqueles que não consomem. Notou-se, também, o efeito sinérgico de álcool e fumo, pois indivíduos consumidores de álcool e tabaco apresentaram razão de chances 5,82x [1,55: 21,73] maior em relação aos indivíduos que bebiam ou fumavam. Ambos os achados estão de acordo com a literatura(16-22). Observou-se, ainda, que o sexo masculino tem 12,5x [1,53:94,06] maior a razão de chances de seu rastreamento ser positivo em relação ao sexo feminino. Fato explicado, nesta amostra, pelo maior consumo de médio de álcool ($p<0,001$) e fumo ($p<0,001$) dos homens em relação às mulheres e também maior uso concomitante de álcool e tabaco entre os homens quando comparado com as mulheres ($p<0,001$).

Conclui-se, com esta amostra, que ao utilizar a endoscopia para o rastreamento de todos os órgãos passíveis de serem examinados endoscopicamente, há um aumento considerável na prevalência de neoplasias diagnosticadas. Os dados deste estudo também sinalizam uma maior positividade no rastreamento de indivíduos com maior consumo ou uso simultâneo de álcool e fumo (padrão de consumo do sexo masculino). A inclusão de indivíduos com alto consumo de álcool e tabaco e a abordagem de todo trato aerodigestivo deve ser motivo de novos estudos que possam avaliar a relação de custo efetividade deste modelo de rastreamento.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J SI, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet] Lyon, France 2013 [12/04/2014]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. INCA. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. 2013.
3. Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Cluley J, Perla S, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut*. 2012;61(7):970-6.
4. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin*. 2000;50(1):7-33.
5. Lerut T, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Moons J, Naftoux P, et al. Diagnosis and therapy in advanced cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22(4):437-41.
6. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(23):2241-52.
7. Enzinger PC, Ilson DH, Kelsen DP. Chemotherapy in esophageal cancer. *Semin Oncol*. 1999;26(5 Suppl 15):12-20.
8. Dubuc J, Legoux J, Winnock M, Seyrig J, Barbier J, Barrioz T, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 French endoscopy centers. *Endoscopy*. 2006;38(7):690-5.
9. IARC. Tumours of the Hypopharynx, Larynx and Trachea In: Organization WH, editor. *Cancer Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon: IARCPress; 2005.
10. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol*. 2007;165(12):1424-33.
11. Ye W, Ekstrom AM, Hansson LE, Bergstrom R, Nyren O. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer by sub-site and histologic type. *Int J Cancer*. 1999;83(2):223-9.
12. Gonzalez CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2003;107(4):629-34.
13. Lindblad M, Rodriguez LA, Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. *Cancer Causes Control*. 2005;16(3):285-94.

14. Neugut AI, Jacobson JS, Suh S, Mukherjee R, Arber N. The epidemiology of cancer of the small bowel. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 1998;7(3):243-51.
15. World Health Classification of tumours. Tumours of the Small Intestine. 2000. In: *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System* [Internet]. Lyon: IARC press. 4. [69-92]. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb2/bb2-chap4.pdf>.
16. Blot W, McLaughlin J, Devesa S, Fraumeni JJ. Cancers of oral cavity and pharynx. In: Schottenfeld D, Fraumeni JJ, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 666-80.
17. IARC. Alcohol drinking. Lyon: IARC scientific publications; 1988.
18. Nyren O, Adami H. Esophageal cancer. In: Adami H, Hunter D, editors. *Cancer Epidemiology*. Oxford: Oxford University; 2002. p. 137 - 61.
19. Sakata K, Hoshiyama Y, Morioka S, Hashimoto T, Takeshita T, Tamakoshi A. Smoking, alcohol drinking and esophageal cancer: findings from the JACC Study. *J Epidemiol*. 2005;15 Suppl 2:S212-9.
20. Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi V, Mathew A, Shanta V, Varghese C, et al. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. *Int J Cancer*. 2003;105(5):681-6.
21. IARC. Nutrition and cancer: first results of the EPIC study Lyon, France2001 [cited 2014 28-07-2014]. Available from: <http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2001/pr135.html>.
22. IARC. Highlights of the European Conference on Nutrition and Cancer Lyon, France2002 [28-07-2014]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1467-3010.2001.00169.x/full>.
23. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, Risch HA, Vaughan TL, Chow WH, et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(17):1277-84.
24. Craddock VM. Aetiology of oesophageal cancer: some operative factors. *Eur J Cancer Prev*. 1992;1(2):89-103.
25. Sandler RS, Nyren O, Ekblom A, Eisen GM, Yuen J, Josefsson S. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA*. 1995;274(17):1359-62.
26. Csikos M, Horvath O, Petri A, Petri I, Imre J. Late malignant transformation of chronic corrosive oesophageal strictures. *Langenbecks Arch Chir*. 1985;365(4):231-8.

27. Ghadirian P, Vobecky J, Vobecky JS. Factors associated with cancer of the oesophagus: an overview. *Cancer Detect Prev*. 1988;11(3-6):225-34.
28. Heimbürger DC. Localized deficiencies of folic acid in aerodigestive tissues. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;669:87-95; discussion -6.
29. Jaskiewicz K, Marasas WF, Rossouw JE, Van Niekerk FE, Heine Tech EW. Selenium and other mineral elements in populations at risk for esophageal cancer. *Cancer*. 1988;62(12):2635-9.
30. Hashimoto CL, Iriya K, Baba ER, Navarro-Rodriguez T, Zerbini MC, Eisig JN, et al. Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):275-82.
31. Almodova Ede C, de Oliveira WK, Machado LF, Grejo JR, da Cunha TR, Colaiacovo W, et al. Atrophic gastritis: risk factor for esophageal squamous cell carcinoma in a Latin-American population. *World J Gastroenterol*. 2013;19(13):2060-4.
32. de Vries AC, Capelle LG, Looman CW, van Blankenstein M, van Grieken NC, Casparie MK, et al. Increased risk of esophageal squamous cell carcinoma in patients with gastric atrophy: independent of the severity of atrophic changes. *Int J Cancer*. 2009;124(9):2135-8.
33. Islami F, Sheikhattari P, Ren JS, Kamangar F. Gastric atrophy and risk of oesophageal cancer and gastric cardia adenocarcinoma--a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2011;22(4):754-60.
34. Eyre H, Smith R, Mettlin C. Cancer screening and early detection. In: BC D, editor. *Cancer medicine*. London 2000.
35. Blamey RW, Wilson AR, Patnick J. ABC of breast diseases: screening for breast cancer. *BMJ*. 2000;321(7262):689-93.
36. Thuler L. Considerações sobre o câncer de mama feminino. *Rev Bras Cancerol*. 2003;49(4):227-38.
37. Evans JA, Early DS, Fukami N, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(6):1087-94.
38. SOBED. Cromoscopia com lugol na detecção do câncer de esôfago 2008. Available from: <http://sobed.org.br/wp-content/uploads/2013/10/Cromoscopia.pdf>.
39. Spechler SJ. Clinical practice. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med*. 2002;346(11):836-42.
40. Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *JAMA*. 2002;287(15):1972-81.

41. O'Connor JB, Falk GW, Richter JE. The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(8):2037-42.
42. Katz D, Rothstein R, Schned A, Dunn J, Seaver K, Antonioli D. The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(4):536-41.
43. Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H, Maruyama K, Okuyama K, Takahashi H, et al. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. *Cancer*. 1995;76(6):928-34.
44. Meyer V, Burtin P, Bour B, Blanchi A, Cales P, Oberti F, et al. Endoscopic detection of early esophageal cancer in a high-risk population: does Lugol staining improve videoendoscopy? *Gastrointest Endosc*. 1997;45(6):480-4.
45. Ban S, Toyonaga A, Harada H, Ikejiri N, Tanikawa K. Iodine staining for early endoscopic detection of esophageal cancer in alcoholics. *Endoscopy*. 1998;30(3):253-7.
46. Fagundes RB, Barros SGS, Pütten AC. Carcinoma epidermóide do esôfago assintomático em pacientes fumantes, consumidores de mate e bebidas alcoólicas. *Rev Bras Med*. 1996;53.
47. Lambert R. Endoscopy in screening for digestive cancer. *World J Gastrointest Endosc*. 2012;4(12):518-25.
48. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(6 Suppl):S3-43.
49. Oyama T, Tomori A, Hotta K, Morita S, Kominato K, Tanaka M, et al. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(7 Suppl 1):S67-70.
50. Makuuchi H. Endoscopic mucosal resection for mucosal cancer in the esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2001;11(3):445-58.
51. Das A. Tumors of the esophagus. In: Feldman M, Friedman L, Brandt LJ, editors. *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 745 - 70.
52. Secretaria Nacional Antidrogas. I Levantamento Nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira. Brasília 2007.
53. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Tabagismo 2008. 2009:128.
54. Borrmann R. Geschwulste des Magens und Duodenums. In: Henke F, Lubarch O, editors. *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie*. Berlin: Springer Verlag; 1926.

55. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000;47(2):251-5.
56. American College of Radiology (ACR). ACR BI-RADS - Mammography. ACR breast imaging and data system, breast imaging atlas. 4ed. Reston ed: American College of Radiology; 2003.
57. SUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS: DataSus; 2014 [cited 17-11-2014]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.

REVISÃO DA LITERATURA

INTRODUÇÃO

I. Relevância

O câncer de esôfago é um dos menos estudados e mais mortais cânceres no mundo (1). Os avanços nas técnicas cirúrgicas, quimioterapia e radioterapia não modificaram substancialmente seu prognóstico ao longo dos últimos 25 anos (2). Desta forma, apresenta uma sobrevida global em cinco anos de cerca de 12% (3, 4). Entretanto, as neoplasias precoces, ou seja, sem metástases linfonodais, tem sobrevida ao final de 5 anos entre 75 e 88% (5), demonstrando que o maior impacto no prognóstico do câncer de esôfago está no diagnóstico precoce.

II. Incidência

É o oitavo tipo de câncer mais comum no mundo, com uma estimativa de 456 mil novos casos em 2012 (3,2% do total), e a sexta causa mais comum de morte por câncer, com um número estimado de 400.000 mortes (4,9% do total). Estes números incluem o adenocarcinoma e o carcinoma de células escamosas. Possui uma sobrevida muito pobre (razão total de mortalidade e incidência de 0,88) (6). Por isso os números estimados de novos casos são parecidos com o número esperado de mortes por este câncer.

As taxas de incidência mundiais do câncer de esôfago, nos homens são mais do que o dobro das mulheres (2,4:1). Em ambos os sexos, há diferenças de mais de 20 vezes na incidência entre as diferentes regiões do mundo, com taxas que variam de 0,8 por 100.000 habitantes na África Ocidental para 17,0 por 100.000 na Ásia Oriental nos homens e de 0,2 por 100.000 na Micronésia / Polinésia para 7,8 por 100.000 na África Oriental nas mulheres (6).

Cerca de 80% dos casos mundiais ocorrem em regiões socioeconomicamente menos desenvolvidas (6). Na área de maior risco, para o câncer de esôfago, que se estende do norte do Irã através das repúblicas da Ásia Central para regiões do norte e centro China, conhecida como o "cinturão asiático do câncer de esôfago", há predomínio do carcinoma de células escamosas, que corresponde a 90% dos casos (7, 8). Já o adenocarcinoma ganha importância nos países desenvolvidos do ocidente, substituindo lentamente o CEC como o tipo mais

comum de neoplasia maligna de esôfago, nos Estados Unidos e Europa Ocidental (9).

No Brasil o Câncer de Esôfago é o sexto mais frequente entre homens e o décimo quinto entre as mulheres. O subtipo mais frequente é o CEC, responsável por 96% dos casos. O adenocarcinoma vem aumentando significativamente. Estima-se 10.780 novos casos entre homens e 2.770 entre mulheres para 2014. Em 2011 foram registradas 7.636 mortes, sendo 5.961 homens e 1.675 mulheres (10).

Mais de 90% dos tumores de esôfago são adenocarcinomas ou CEC (11) e raros casos de outros carcinomas, metástases, linfoma, sarcomas, carcinoides, melanomas acometem este órgão.

III. Etiopatogenia

A patogênese do câncer de esôfago ainda não está completamente estabelecida. As explicações mais aceitas consideram que o dano crônico à mucosa, em decorrência dos conhecidos fatores de risco, curse com inflamação e aumento do “turn over” celular desencadeando a carcinogênese (1).

Teorias moleculares também ressaltam a importância da inflamação crônica. Tanto o adenocarcinoma quanto o carcinoma de células escamosas desenvolvem-se através de uma série de mutações somáticas ou alterações epigenéticas. Essas mudanças genéticas permitem que as seis características clínicas do câncer ocorram: resistência aos sinais inibidores do crescimento; proliferação autônoma; prevenção da apoptose; replicação ilimitada; angiogênese; invasão e metástase (12). Muitas das mutações que conduzem a tais características irão conferir um benefício de sobrevivência sobre as células mutantes, e conduzir a expansão clonal, em detrimento de outras células.

Considera-se a inflamação crônica como fator precipitante do câncer de esôfago. No CEC, a inflamação crônica é, provavelmente, precipitada por toxinas, incluindo cigarros, álcool e aflatoxina B1 (de alimentos mofados). Já no adenocarcinoma, acredita-se que a inflamação é desencadeada pelo refluxo ácido ou biliar no esôfago, visto que este é o principal fator de risco para o desenvolvimento do Esôfago de Barrett (13). O esôfago de Barrett por sua vez, aumenta a chance de desenvolver adenocarcinoma em 0,5% por paciente por ano (14). Acredita-se ainda que a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e outros

fatores, como dieta rica em nitratos contribuam para a progressão para o câncer (Figura 1) (15).

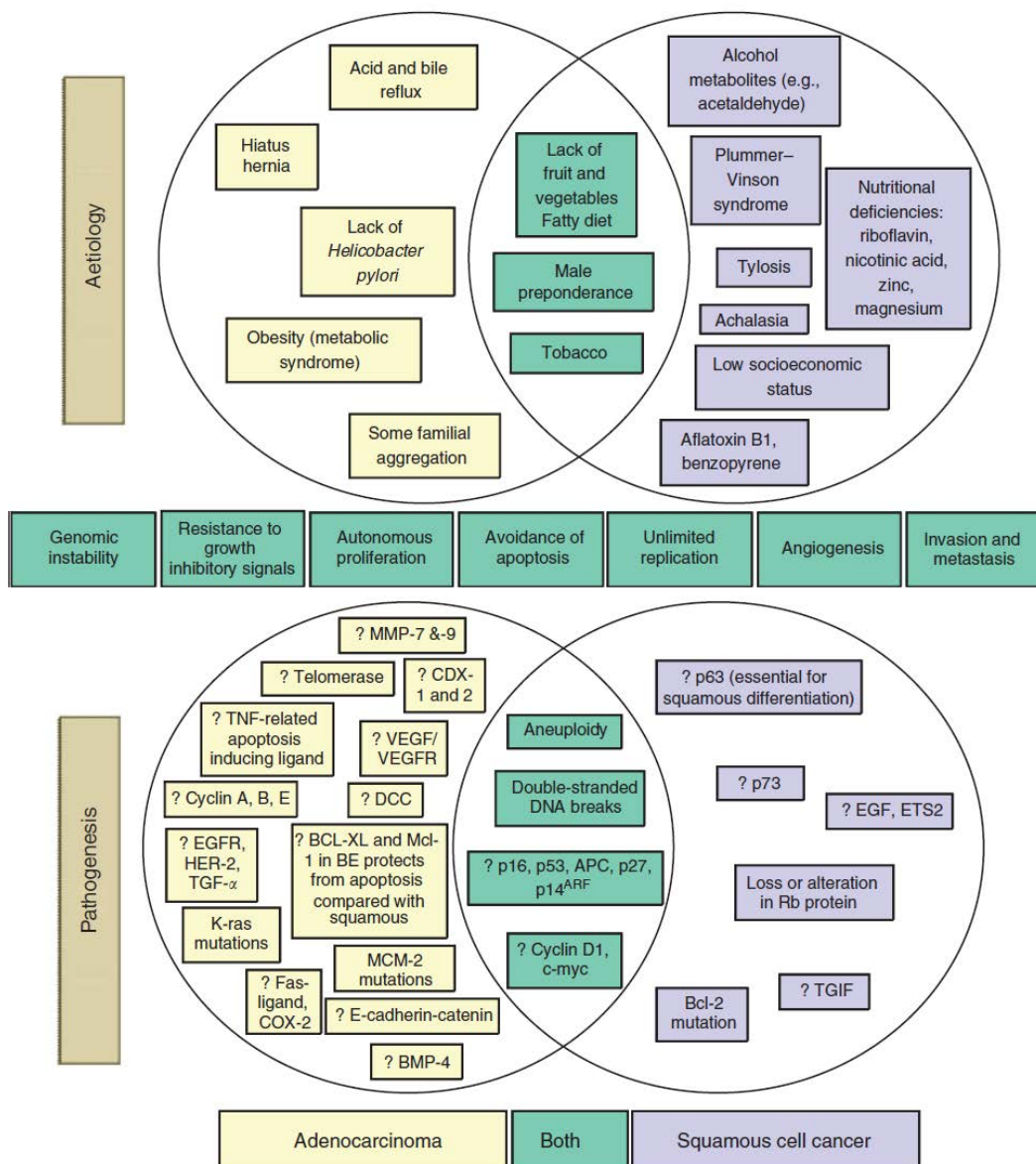


Figura 1 –Etiopatogenia do Câncer de Esôfago (15)

IV. Fatores de risco para o Adenocarcinoma de Esôfago

Toda condição que favoreça o refluxo gastroesofágico em tese é um fator de risco para o adenocarcinoma. Assim, pessoas com sintomas recorrentes de refluxo têm um aumento de oito vezes no risco de desenvolver adenocarcinoma do esôfago (16). Portadores de hérnia de hiato, úlceras esofágicas, ou aqueles que fazem uso

constante de antiácidos também possuem um risco aumentado (17). Os medicamentos que relaxam o esfíncter gastroesofágico como anticolinérgicos, aminofilinas e beta-bloqueadores, podem contribuir para o desenvolvimento da neoplasia em até 10 % (18, 19), bem como a obesidade por meio do aumento da pressão intra-abdominal (20). A partir da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), desenvolve-se o esôfago de Barrett, tido como principal fator de risco para o adenocarcinoma, que representa um risco de 0,5% por pessoa por ano de evoluir para adenocarcinoma de esôfago (14). Não se deve esquecer que a radioterapia prévia para tumores mediastinais ou de mama é fator de risco para o adenocarcinoma e também para o CEC, bem como o tabagismo, que sempre é lembrado como fator de risco apenas para o CEC (21-24).

V. Fatores de risco para o CEC de Esôfago

Entendam-se como fatores de risco para o CEC de esôfago condições que causem dano crônico ao epitélio escamoso. Por exemplo, nas áreas endêmicas como norte da China, as nitrosaminas são encontradas em altas concentrações nos alimentos (25). A contaminação de alimentos por fungos que reduzem nitratos a nitritos podem agravar esta situação. Fatores mecânicos que incluem bebidas em altas temperaturas e consumo de alimentos contendo sílica ou outras substâncias, tais como sementes moídas, agriem diretamente o esôfago (25, 26). Outros irritantes ocorrem em esofagites cáusticas e no megaesôfago (1, 27, 28). Classicamente deve-se ressaltar a Síndrome de Howel-Evans (Tilose) e a Síndrome de Plumer-Vinson, como fatores de risco.

Deficiências de ácido fólico, vitaminas A, C e riboflavinas, molibdênio e selênio também podem estar envolvidas no desenvolvimento dessa neoplasia esofágica (29-31).

No ocidente, inúmeros estudos epidemiológicos estabeleceram que o consumo de álcool e tabaco é fator de risco independente para as neoplasias das vias aéreas superiores e do trato digestivo alto, como de laringe, boca, faringe e esôfago (1, 32-34). Ocorre ainda, uma ação sinérgica, com o uso de ambas as substâncias simultaneamente (35, 36).

Resultados preliminares daquele que é o maior estudo epidemiológico já realizado sobre a relação entre dieta e câncer, com mais de 500.000 indivíduos em 10 países europeus denominado *European Prospective Investigation in Cancer and*

Nutrition (EPIC), confirma o efeito muito forte do consumo de álcool e tabaco nos cânceres do trato aerodigestivo alto. Por exemplo, o risco de um destes cânceres para quem fuma um maço por dia é 8 vezes maior do que um não fumante (37, 38).

Uma dose superior a 60 gramas de etanol por dia (consumo de uma garrafa padrão de 0,75 litros de vinho) aumenta o risco de um destes cânceres em 9 vezes. Deve-se enfatizar o fato de que a combinação de álcool e tabaco tem um efeito multiplicador que aumenta o risco em 50 vezes. Isto confirma precisamente os resultados obtidos por uma equipe do IARC (*International Agency for Research on Cancer*), há quinze anos, em estudo sobre cânceres da laringe, faringe e esôfago em países do sul da Europa (37, 38).

O efeito protetor do consumo de frutas e vegetais também foi quantificada. Um consumo diário de aproximadamente 500g ou mais é suficiente para diminuir em 50% a incidência de cânceres do trato aerodigestivo superior(37, 38).

Já está estabelecida associação entre CEC de cabeça e pescoço com CEC de esôfago (39). Estudos recentes descrevem ainda uma associação entre o CEC de esôfago e de cabeça e pescoço com a gastrite atrófica, incluindo o realizado pelo nosso grupo(40-42).

VI. Diagnóstico, Prognóstico e Tratamento

1. Manifestação clínica:

Como já é sabido o tumor de esôfago tem crescimento silencioso, pela própria característica de expansão do órgão (15). Desta forma, tanto CEC quanto o adenocarcinoma têm manifestações similares em relação aos sintomas. A evolução do tumor causa progressiva disfagia para sólidos e frequente perda de peso, mas os sintomas costumam surgir apenas quando o diâmetro do esôfago passa a ter menos de 13 mm, o que, infelizmente, já indica doença avançada. A regurgitação de saliva ou alimentos, sem suco gástrico, pode ser indicativa de tumor obstrutivo. Pneumonia aspirativa pode ocorrer, assim como rouquidão nos casos de comprometimento do nervo laríngeo recorrente. Anemia é frequente pela falta de ingestão e perda por sangramento, às vezes com melena. A presença de tosse francamente produtiva, pneumonias intratáveis e abscessos pulmonares são indicativos de fístulas para a via aérea. A expectativa de vida para esses pacientes, caso as fístulas não sejam

tratadas, é menor que 4 semanas (43). O diagnóstico precoce é difícil pela pobre sintomatologia e por não haver programas de rastreamento adequadamente estabelecidos.

2. Diagnóstico e Estadiamento:

O diagnóstico pode ser feito, ainda, por exame contrastado do esôfago, cada vez mais em desuso. O diagnóstico definitivo é realizado pela endoscopia digestiva alta e coleta de material para exame anatomopatológico através de biópsias endoscópicas. Devem ser tomadas pelo menos 6 amostras, o que leva ao diagnóstico em quase 100 % dos casos (44). O estadiamento deve ser feito levando-se em conta a classificação TNM feita pela AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) e pela UICC (*International Union Against Cancer*), atualizada em 2010 (Tabela 1) (45).

Após o diagnóstico histológico, inicia-se o estadiamento pela CT de tórax e abdome, avaliando-se a região do tumor primário e a presença de metástases à distância, porém, seu valor é limitado para avaliação loco-regional. Os sítios mais comuns das metástases à distância do CEC são linfonodos, fígado, pulmões, ossos e adrenais, já para os adenocarcinomas são fígado e peritônio (46). A ecoendoscopia é a técnica mais acurada para estadiamento loco-regional, com acurácia de 80 a 90% para T e N (47). No entanto, a acurácia pode ser menor para tumores maiores que 5 cm, tumores estenosantes e localizados na TEG, principalmente quando se usam os probes, o que limita a avaliação da profundidade a apenas 3 cm (48).

Tabela 1 - Sobrevida em 5 anos de acordo com o estadiamento TNM (45)

Estadio	Tumor	Linfonodo	Metástase	Sobrevida em 5 anos (%)
0	Tis	N0	M0	>95
I	T1	N0	M0	50-80
IIA	T2-3	N0	M0	30-40
IIB	T1-2	N1	M0	10-30
III	T3	N1	M0	10-15
	T4	Qq N	M0	
IVA	Qq T	Qq N	M1a	<5
IVB	Qq T	Qq N	M1b	<1

* Dados originários de Greene et al.(49), Pera et al., Headrick et al.(50) e Reed.(51)

3. Prognóstico

A natureza expansível do esôfago e da ausência de camada serosa são substratos para duas dramáticas características do câncer de esôfago. A primeira é apresentar seus sintomas decorrentes da obstrução do lúmen quando a neoplasia já invadiu as camadas profundas do órgão. E a segunda favorece a invasão loco-regional (52-54).

O estágio (de acordo com o T, N, M) no momento do diagnóstico é o fator mais importante para determinar o prognóstico. O comprometimento linfonodal tanto no CEC quanto no adenocarcinoma está relacionado com a profundidade de invasão. Geralmente não há metástases linfonodais em neoplasias restritas a camada muscular da mucosa (55, 56). Os cânceres de esôfago sintomáticos, em sua maioria, no momento do diagnóstico já invadiram a camada muscular própria e já se disseminaram para os linfonodos regionais. Esta é a razão para o mau prognóstico(15).

Em geral, mais de 50% dos pacientes têm doença inoperável ou metastática já na sua apresentação.

O tratamento cirúrgico deve ser considerado para todos os tumores não metastáticos, contudo, em vista do tamanho do tumor e das comorbidades, a ressecção cirúrgica só é possível em 15 a 20% dos pacientes(57).

Entre os pacientes que são submetidos à esofagectomia, 13 a 20% estão no estágio I; 14 a 27% no estágio IIA; 7 e 16% no estágio IIB e 40 a 54% no estágio III (58-60).

A esofagectomia tem consideráveis taxas de mortalidade entre 3 a 5% e morbidade entre 20 a 50%, mesmo que realizada em centros de referência (61).

A taxa de sobrevida global em cinco anos é pobre, mas aumentou de 4 % em 1970 para 14 % atualmente (62). Com uma ressecção completa do tumor a sobrevida após 5 anos para o estágio 0 excede 95%. Para o estágio I está entre 50 a 80%. Para o estágio IIA está entre 30 a 40%. Para o estágio IIB está entre 10 a 30%. E para o estágio III está entre 10 a 15% (50, 51, 63). Pacientes com estágio IV recebem tratamento paliativo e tem média de sobrevida menor que um ano (1, 64).

4. Prevenção

As principais questões em relação à prevenção populacional do câncer de esôfago são quem será submetido à triagem e qual método será utilizado para o rastreamento.

Pessoas com sintomas recorrentes de DRGE têm um risco oito vezes maior de desenvolver adenocarcinoma de esôfago (16). O Esôfago de Barrett desenvolve-se em aproximadamente 5 a 8 % dos pacientes com Doença do Refluxo Gastresofágico (65). É sabido que em pacientes com Esôfago de Barrett o risco de desenvolver câncer esofágico é 30 vezes maior que a população em geral, porém, o risco absoluto é baixo (0.12%), demonstrado em um estudo dinamarquês (66). Entretanto, com relação ao adenocarcinoma há um relativo consenso em realizar vigilância das pessoas portadoras de Esôfago de Barrett com endoscopia regularmente, uma vez que a incidência de displasia de baixo grau, alto grau e câncer é cerca de, 4,0 %, 1,0 % e 0,5 % ao ano, respectivamente (67-70). Mas, quanto ao CEC, ainda é necessário discutir a melhor forma para a prevenção, já que é a variante histológica que corresponde a 93% dos casos (71). Sem esquecer que cerca de 80% dos casos em todo o mundo ocorrem em regiões socioeconomicamente menos desenvolvidas (6).

Neste cenário não há controvérsia em realizar rastreamento nas áreas de alta incidência como o cinturão asiático (72), mas sim em qual método de rastreamento.

O teste ideal deve ser simples, ter boa sensibilidade e especificidade, fácil aceitação e baixo custo. Infelizmente não há testes com tais características. A endoscopia é o padrão ouro para o diagnóstico do câncer de esôfago e lesões pré malignas. As displasias podem ser diagnosticadas com endoscópios simples, mas a coloração com Solução de Lugol melhora a detecção de tais lesões. O iodo da

solução reage com o glicogênio das células escamosas do esôfago resultando em uma coloração enegrecida, mas células com alta atividade inflamatória seja por neoplasia ou por inflamação, não se coram por falta de glicogênio evidenciando as áreas doentes (73).

Técnicas de triagem citológicas foram desenvolvidas para a detecção precoce do CEC utilizadas especialmente na província de Linxian na China, onde há alto risco de CEC de esôfago. A coleta celular se dá por um balão engolido até o estômago, que quando insuflado é tracionado através do esôfago fazendo um escovado de células as quais são examinadas em analogia com o exame de Papanicolau (74). Este diagnóstico citológico tem baixa sensibilidade (14-36%) para a detecção de neoplasias esofágicas, que já foram detectados por biópsia (74), assim a triagem por endoscopia tem preferência.

Estudos associando citologia com biologia molecular e outros que buscam biomarcadores para o câncer de esôfago, podem ser promissores mais ainda tem baixa sensibilidade e especificidade (75, 76).

Apesar de muitos estudos conduzidos no mundo, nenhum método não endoscópico foi aprovado e efetivo como teste de rastreamento para o CEC de esôfago (77).

Já em áreas que não apresentam incidência tão elevada para o CEC de esôfago foram realizados rastreamentos endoscópicos em etilistas e ou tabagistas. O mais relevante deles, feito no Japão submeteu 629 alcoólatras, masculinos, com 40 anos ou mais, assintomáticos, a uma panendoscopia (desde a boca até o duodeno) seguida por aplicação de Solução de Lugol. Como resultado obteve 162 áreas (25,8%) não coradas pelo iodo e 21 casos (3,3%) de CEC de Esôfago, todos superficiais. Destes, 66% não haviam sido diagnosticados antes da aplicação do Lugol. Tal estudo demonstrou que os fatores de risco para o CEC superficial do esôfago foram: o consumo de bebidas de alta graduação alcoólica (whisky e shochu) e de mais de 30 cigarros por dia. O mesmo estudo ainda detectou 13 pacientes com neoplasias em outros órgãos, a saber: 2 orais, 3 laringeas/hipofaringeas, 7 gástricas e 1 duodenal (78).

Em outro estudo francês, investigou-se a influência da solução de Lugol no rastreamento do câncer de esôfago em 158 pessoas, entre os quais havia etilistas e tabagistas. Detectou-se CEC de Esôfago em 8,2%, entretanto, neste estudo apenas 18% das lesões foram diagnosticadas devido à cromoscopia com Lugol. Mas após a

aplicação do corante as lesões foram melhor caracterizadas, inclusive aumentaram em até 10 vezes seu tamanho em relação a endoscopia convencional(79). Já no sul do Brasil, rastreou-se por meio de endoscopia com solução de Lugol, 188 pacientes consumidores de mate, álcool e tabaco. Foram detectados 2 tumores avançados e 13 displasias(80, 81).

No estudo multicêntrico de Dubuc et al. (2006), foram avaliados pacientes com pancreatite alcoólica (n = 76), com cirrose alcoólica (n = 218) e em uso concomitante de álcool e tabaco (n = 408). O rastreamento endoscópico permitiu o diagnóstico de carcinoma em 3,2% dos pacientes com cirrose alcoólica (7/218) e em 1,7% do grupo usuário de álcool e tabaco (7/408). Displasia de alto grau não foi evidenciada em nenhum destes grupos estudados, enquanto displasia de baixo grau esteve presente em 4,1% (9/218) e em 1,2% (5/408) dos pacientes com cirrose alcoólica e nos etilistas e tabagistas, respectivamente. Após a cromoscopia com Lugol, houve detecção de lesões adicionais em apenas 2% destes pacientes (14/702). Os autores concluem que não há benefícios do rastreamento endoscópico através de cromoscopia com Lugol, no grupo isolado de pacientes etilistas e tabagistas(82).

Lambert em artigo denominado *“Endoscopy in screening for digestive cancer”*, considera que para o CEC de esôfago precoce a prevenção oportunista é baseada em endoscopia digestiva alta em tabagistas e etilistas assintomáticos. Já os grandes programas populacionais são propostos para áreas de alto risco como regiões da China e no Sul do Brasil (83). Também reitera que a endoscopia tem papel principal na detecção e caracterização das lesões neoplásicas ao longo do trato digestório para todas as estratégias de rastreamento, como o procedimento primário aplicado em todas prevenções oportunistas ou depois de testes “filtros” positivos em programas de rastreamento populacional.

Define-se vigilância como a realização de endoscopia programada em intervalos regulares (2 a 5 anos), independentemente de sintomas. Ela pode ser proposta a pessoas com maior risco de câncer por causa de fatores ambientais específicos ligados ao estilo de vida ou para as pessoas que têm uma doença considerada pré neoplásica. A vigilância endoscópica do esôfago é proposta a pessoas em situação de risco de câncer de células escamosas por causa de um alto consumo de álcool e tabaco (83).

Porém, não há uma análise confiável da relação custo/efetividade no rastreamento para o câncer de células escamosas do esôfago mesmo em países com um alto risco(83).

Apesar de controverso, muitos são os argumentos que justificam a existência e o desenvolvimento de programas de prevenção para o tumor de esôfago, como alta letalidade do câncer; extraordinária melhora no prognóstico em fases iniciais da neoplasia; grupos de risco conhecidos; lesões pré neoplásicas bem estabelecidas e tratáveis; além de novas técnicas de ressecção endoscópica curativas com baixas taxas de complicação.

Referencias

1. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(23):2241-52.
2. Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Cluley J, Perla S, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut*. 2012;61(7):970-6.
3. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin*. 2000;50(1):7-33.
4. Lerut T, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Moons J, Nafteux P, et al. Diagnosis and therapy in advanced cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22(4):437-41.
5. Sugimachi K, Kitamura K, Matsuda H, Mori M, Kuwano H, Ide H. Proposed new criteria for early carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet*. 1991;173(4):303-8.
6. Ferlay J SI, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet] Lyon, France 2013 [12/04/2014]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
7. Gholipour C, Shalchi RA, Abbasi M. A histopathological study of esophageal cancer on the western side of the Caspian littoral from 1994 to 2003. *Dis Esophagus*. 2008;21(4):322-7.
8. Tran GD, Sun XD, Abnet CC, Fan JH, Dawsey SM, Dong ZW, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. *Int J Cancer*. 2005;113(3):456-63.
9. Blot WJ, McLaughlin JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol*. 1999;26(5 Suppl 15):2-8.
10. INCA. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. 2013.
11. Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK, et al. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg*. 2000;190(5):562-72; discussion 72-3.
12. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
13. Conio M, Filiberti R, Bianchi S, Ferraris R, Marchi S, Ravelli P, et al. Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study. *Int J Cancer*. 2002;97(2):225-9.
14. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozyski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology*. 2000;119(2):333-8.

15. Bird-Lieberman EL, Fitzgerald RC. Early diagnosis of oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2009;101(1):1-6.
16. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(11):825-31.
17. Farrow DC, Vaughan TL, Sweeney C, Gammon MD, Chow WH, Risch HA, et al. Gastroesophageal reflux disease, use of H2 receptor antagonists, and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Causes Control*. 2000;11(3):231-8.
18. Vaughan TL, Farrow DC, Hansten PD, Chow WH, Gammon MD, Risch HA, et al. Risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in relation to use of calcium channel blockers, asthma drugs, and other medications that promote gastroesophageal reflux. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1998;7(9):749-56.
19. Lagergren J, Bergstrom R, Adami HO, Nyren O. Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. *Ann Intern Med*. 2000;133(3):165-75.
20. Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, Risch HA, Gammon MD, Stanford JL, et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(2):150-5.
21. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer*. 2000;85(3):340-6.
22. Wu AH, Wan P, Bernstein L. A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). *Cancer Causes Control*. 2001;12(8):721-32.
23. Brown LM, Hoover R, Silverman D, Baris D, Hayes R, Swanson GM, et al. Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US Black men: role of social class and other risk factors. *Am J Epidemiol*. 2001;153(2):114-22.
24. Ahsan H, Neugut AI. Radiation therapy for breast cancer and increased risk for esophageal carcinoma. *Ann Intern Med*. 1998;128(2):114-7.
25. Craddock VM. Aetiology of oesophageal cancer: some operative factors. *Eur J Cancer Prev*. 1992;1(2):89-103.
26. Kinjo Y, Cui Y, Akiba S, Watanabe S, Yamaguchi N, Sobue T, et al. Mortality risks of oesophageal cancer associated with hot tea, alcohol, tobacco and diet in Japan. *J Epidemiol*. 1998;8(4):235-43.
27. Sandler RS, Nyren O, Ekblom A, Eisen GM, Yuen J, Josefsson S. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA*. 1995;274(17):1359-62.

28. Csikos M, Horvath O, Petri A, Petri I, Imre J. Late malignant transformation of chronic corrosive oesophageal strictures. *Langenbecks Arch Chir.* 1985;365(4):231-8.
29. Ghadirian P, Vobecky J, Vobecky JS. Factors associated with cancer of the oesophagus: an overview. *Cancer Detect Prev.* 1988;11(3-6):225-34.
30. Heimburger DC. Localized deficiencies of folic acid in aerodigestive tissues. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;669:87-95; discussion -6.
31. Jaskiewicz K, Marasas WF, Rossouw JE, Van Niekerk FE, Heine Tech EW. Selenium and other mineral elements in populations at risk for esophageal cancer. *Cancer.* 1988;62(12):2635-9.
32. Blot W, McLaughlin J, Devesa S, Fraumeni JJ. Cancers of oral cavity and pharynx. In: Schottenfeld D, Fraumeni JJ, editors. *Cancer epidemiology and prevention.* New York: Oxford University Press; 1996. p. 666-80.
33. IARC. Alcohol drinking. Lyon: IARC scientific publications; 1988.
34. Nyrén O, Adami H. Esophageal cancer. In: Adami H, Hunter D, editors. *Cancer Epidemiology.* Oxford: Oxford University; 2002. p. 137 - 61.
35. Sakata K, Hoshiyama Y, Morioka S, Hashimoto T, Takeshita T, Tamakoshi A. Smoking, alcohol drinking and esophageal cancer: findings from the JACC Study. *J Epidemiol.* 2005;15 Suppl 2:S212-9.
36. Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi V, Mathew A, Shanta V, Varghese C, et al. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. *Int J Cancer.* 2003;105(5):681-6.
37. IARC. Nutrition and cancer: first results of the EPIC study Lyon, France2001 [cited 2014 28-07-2014]. Available from: <http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2001/pr135.html>.
38. IARC. Highlights of the European Conference on Nutrition and Cancer Lyon, France2002 [28-07-2014]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1467-3010.2001.00169.x/full>.
39. Hashimoto CL, Iriya K, Baba ER, Navarro-Rodriguez T, Zerbini MC, Eisig JN, et al. Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):275-82.
40. de Vries AC, Capelle LG, Looman CW, van Blankenstein M, van Grieken NC, Casparie MK, et al. Increased risk of esophageal squamous cell carcinoma in patients with gastric atrophy: independent of the severity of atrophic changes. *Int J Cancer.* 2009;124(9):2135-8.
41. Almodova Ede C, de Oliveira WK, Machado LF, Grejo JR, da Cunha TR, Colaiacovo W, et al. Atrophic gastritis: risk factor for esophageal squamous cell

- carcinoma in a Latin-American population. *World J Gastroenterol*. 2013;19(13):2060-4.
42. Islami F, Sheikhattari P, Ren JS, Kamangar F. Gastric atrophy and risk of oesophageal cancer and gastric cardia adenocarcinoma--a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2011;22(4):754-60.
 43. Sampliner R, Gibson K, Tanabe K, Goldberg R, Savarese D. Epidemiology, pathobiology, and clinical manifestations of esophageal cancer. UpToDate.
 44. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 1982;82(2):228-31.
 45. Manual AJCoCS. Classification of malignant tumors. 7th ed. Edge S, Byrd D, Compton C, editors. New York Springer; 2010.
 46. Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D, Charron M, Strollo D, Meehan M, et al. Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer comparison with computed tomography. *Clin Nucl Med*. 2000;25(11):882-7.
 47. Rosch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1995;5(3):537-47.
 48. Hunerbein M, Ghadimi BM, Haensch W, Schlag PM. Transendoscopic ultrasound of esophageal and gastric cancer using miniaturized ultrasound catheter probes. *Gastrointest Endosc*. 1998;48(4):371-5.
 49. Greene F, Page D, Fleming I, et al. AJCC cancer staging manual. 6th ed ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
 50. Headrick JR, Nichols FC, 3rd, Miller DL, Allen MS, Trastek VF, Deschamps C, et al. High-grade esophageal dysplasia: long-term survival and quality of life after esophagectomy. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(6):1697-702; discussion 702-3.
 51. Reed CE. Surgical management of esophageal carcinoma. *Oncologist*. 1999;4(2):95-105.
 52. Prasad GA, Wu TT, Wigle DA, Buttar NS, Wongkeesong LM, Dunagan KT, et al. Endoscopic and surgical treatment of mucosal (T1a) esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2009;137(3):815-23.
 53. Wang GQ, Jiao GG, Chang FB, Fang WH, Song JX, Lu N, et al. Long-term results of operation for 420 patients with early squamous cell esophageal carcinoma discovered by screening. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(5):1740-4.
 54. Roshandel G, Khoshnia M, Sotoudeh M, Merat S, Etemadi A, Nickmanesh A, et al. Endoscopic screening for precancerous lesions of the esophagus in a high risk area in Northern Iran. *Arch Iran Med*. 2014;17(4):246-52.
 55. Endo M, Kawano T. Detection and classification of early squamous cell esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 1997;10(3):155-8.

56. Ancona E, Rampado S, Cassaro M, Battaglia G, Ruol A, Castoro C, et al. Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(11):3278-88.
57. Kim DE, Kim UJ, Choi WY, Kim MY, Kim SH, Kim MJ, et al. Clinical prognostic factors for locally advanced esophageal squamous carcinoma treated after definitive chemoradiotherapy. *Cancer Res Treat*. 2013;45(4):276-84.
58. Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg*. 2001;234(3):360-7; discussion 8-9.
59. Collard JM, Otte JB, Fiasse R, Laterre PF, De Kock M, Longueville J, et al. Skeletonizing en bloc esophagectomy for cancer. *Ann Surg*. 2001;234(1):25-32.
60. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1662-9.
61. Yachimski P, Nishioka NS, Richards E, Hur C. Treatment of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or cancer: predictors of surgical versus endoscopic therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(11):1206-11.
62. Ries L, Eisner M, Kosary C. SEER cancerstatistics review,1973-1999: National Cancer Institute; 2002 [cited 2014 07-06-2014]. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/esoph.pdf.
63. Pera M, Trastek VF, Carpenter HA, Allen MS, Deschamps C, Pairolero PC. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: an indication for esophagectomy? *Ann Thorac Surg*. 1992;54(2):199-204.
64. Enzinger PC, Ilson DH, Kelsen DP. Chemotherapy in esophageal cancer. *Semin Oncol*. 1999;26(5 Suppl 15):12-20.
65. Romero Y, Cameron AJ, Schaid DJ, McDonnell SK, Burgart LJ, Hardtke CL, et al. Barrett's esophagus: prevalence in symptomatic relatives. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(5):1127-32.
66. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2011;365(15):1375-83.
67. Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *JAMA*. 2002;287(15):1972-81.
68. Katz D, Rothstein R, Schned A, Dunn J, Seaver K, Antonioli D. The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(4):536-41.

69. O'Connor JB, Falk GW, Richter JE. The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(8):2037-42.
70. Spechler SJ. Clinical practice. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med*. 2002;346(11):836-42.
71. Ribeiro Pinto LF, Teixeira Rossini AM, Albano RM, Felzenszwalb I, de Moura Gallo CV, Nunes RA, et al. Mechanisms of esophageal cancer development in Brazilians. *Mutat Res*. 2003;544(2-3):365-73.
72. Yang H, Berner A, Mei Q, Giercksky KE, Warloe T, Yang G, et al. Cytologic screening for esophageal cancer in a high-risk population in Anyang County, China. *Acta Cytol*. 2002;46(3):445-52.
73. Warrell DA, Cox TM, John JD. In: Fitzgerald RC, editor. *Medicine 2*. Oxford: Oxford University Press; 2010.
74. Dawsey SM, Shen Q, Nieberg RK, Liu SF, English SA, Cao J, et al. Studies of esophageal balloon cytology in Linxian, China. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1997;6(2):121-30.
75. Adams L, Roth MJ, Abnet CC, Dawsey SP, Qiao YL, Wang GQ, et al. Promoter methylation in cytology specimens as an early detection marker for esophageal squamous dysplasia and early esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2008;1(5):357-61.
76. Yang YF, Li H, Xu XQ, Diao YT, Fang XQ, Wang Y, et al. An expression of squamous cell carcinoma antigen 2 in peripheral blood within the different stages of esophageal carcinogenesis. *Dis Esophagus*. 2008;21(5):395-401.
77. Das A. Tumors of the esophagus. In: Feldman M, Friedman L, Brandt LJ, editors. *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 745 - 70.
78. Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H, Maruyama K, Okuyama K, Takahashi H, et al. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. *Cancer*. 1995;76(6):928-34.
79. Meyer V, Burtin P, Bour B, Blanchi A, Cales P, Oberti F, et al. Endoscopic detection of early esophageal cancer in a high-risk population: does Lugol staining improve videoendoscopy? *Gastrointest Endosc*. 1997;45(6):480-4.
80. Freitag CP, Barros SG, Kruel CD, Putten AC, Dietz J, Gruber AC, et al. Esophageal dysplasias are detected by endoscopy with Lugol in patients at risk for squamous cell carcinoma in southern Brazil. *Dis Esophagus*. 1999;12(3):191-5.
81. Fagundes RB, Barros SGS, Pütten AC. Carcinoma epidermóide do esôfago assintomático em pacientes fumantes, consumidores de mate e bebidas alcoólicas. *Rev Bras Med*. 1996;53.

82. Dubuc J, Legoux J, Winnock M, Seyrig J, Barbier J, Barrioz T, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 French endoscopy centers. *Endoscopy*. 2006;38(7):690-5.
83. Lambert R. Endoscopy in screening for digestive cancer. *World J Gastrointest Endosc*. 2012;4(12):518-25.

ANEXOS**Anexo I - Folha de aprovação Comitê de Ética em Pesquisa****Comitê de Ética em Pesquisa
CEP**

Para: Emiliano de Carvalho Almodova

De: Dr. Sergio Vicente Serrano
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Data: 27/03/2015

Projeto de Pesquisa: **292/2010**

Prezado (a) Senhor (a),

Venho, por meio desta, informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos analisou os seguintes documentos do projeto **292/2010 “Usos da endoscopia e da biologia molecular para o rastreamento do câncer do trato aerodigestório alto, em população de alto risco”**, e:

- Aprovou a Emenda ao referido Projeto, Autorizando a Mudança de Título para: “**O uso da Endoscopia para o Rastreamento do Câncer do Trato Aerodigestório Alto em População de Alto Risco.**”, submetido em 24/03/2015;

Atenciosamente,

Sergio Vicente Serrano
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos

Anexo II– Questionário dos agentes comunitários de saúde**Rastreamento de Cancer de Esôfago, Estômago, Boca, Laringe e Faringe**

O questionário que segue deve ser aplicado a todas pessoas da comunidade, preferencialmente pelo Agente Comunitário de Saúde.

1. Você ou alguma pessoa de sua família tem mais de 40 anos e fuma, ao menos 1 maço de cigarro por dia, ou cigarro de palha, cachimbo e charuto a mais de 20 anos?
☐ Sim ☐ Não

2. Você ou alguma pessoa de sua família tem mais de 40 anos e bebe pelo menos 5 doses de bebida destilada (pinga, cognac, etc) por semana, há mais de 20 anos?
☐ Sim ☐ Não

Caso **uma ou as duas respostas forem positivas** a pessoa deve ser encaminhada para um exame endoscópico preventivo, no Hospital de Câncer de Barretos. A ser marcado pelo telefone (17) 3321 6600, no ramal 6779, com Mara ou Tiago. E deve especificar que se trata do Programa de Prevenção de Câncer de Esôfago, Estômago, Boca, Laringe e Faringe, afim de agilizar a marcação.

- Vale ressaltar, que a pessoa recebe um atestado para o dia de trabalho, uma vez que será submetido a sedação endovenosa.
- As orientações quanto ao preparo seguem em anexo.

Anexo III - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada a participar como voluntária da pesquisa: ***“Rastreamento do câncer do trato aerodigestório alto em população de alto risco”***.

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS: O câncer do trato aerodigestório alto (boca, garganta, esôfago e estômago), é responsável por grande quantidade de mortes no Brasil e no mundo. Esta doença é muito mais freqüente em pessoas que fumam e bebem. Quando o diagnóstico é feito no começo do câncer há um aumento importante nas chances do paciente sobreviver com o tratamento. Este estudo tem como objetivo fazer exame clínico da boca e endoscopia, na população de alto risco (alcoolistas e tabagistas), a fim de se fazer o diagnóstico do câncer em fases iniciais, quando as chances de cura são maiores que as chances de óbito. Para tanto serão retirados fragmentos (biópsias) de lesões suspeitas, as quais possam aparecer na boca, garganta, esôfago e estômago. Além de serem colhidas amostras de sangue, saliva e tecido esofágico de todos participantes para posterior estudo de biologia molecular, a fim de se determinar um grupo de risco do ponto de vista genético, para intervenções preventivas futuras.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS: Para a realização da endoscopia e para a coleta do sangue, deverá ser pega uma veia (punção venosa). E você receberá uma sedação (remédio na veia para dormir), durante toda a endoscopia você estará dormindo, ao término irá acordar comer, mas poderá permanecer sonolento(a) durante o dia todo. Algumas pessoas sentem queimação após a realização da endoscopia a qual passa dentro de uns 30 minutos.

O risco da realização de endoscopia é de cerca de 1,0%, incluindo os riscos relacionados a sedação (diminuição da oxigenação do sangue, queda de pressão, arritmias), a punção venosa (flebite, hematomas) e a própria endoscopia com biópsias (broncoaspiração, sangramento, perfuração).

O principal benefício para você esta na possibilidade de se ter o diagnóstico de uma doença muito mortal numa fase curável. E o benefício para todas as pessoas esta no fato de se determinar um grupo de risco em relação a alterações genéticas, para intervenções preventivas.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: Você será esclarecida sobre esta pesquisa em tudo que desejar. Você é livre se quiser recusar participar deste estudo e poderá retirar o seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. Isto não acarretará qualquer alteração ou prejuízo no tratamento ou no acompanhamento no Hospital de Câncer de Barretos.

Sua identidade será mantida em sigilo completo e absoluto, não sendo revelado o seu nome (ou qualquer informação que possa identificá-la publicamente) em hipótese alguma. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no seu prontuário do Hospital de Câncer de Barretos e outra será fornecida a você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS:

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. No caso de você sofrer algum dano decorrente deste estudo, seremos responsáveis pelo seu atendimento e por seus cuidados. Não há indenização monetária para este estudo.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE:

Eu, _____ fui informada dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar.

O Dr.(a) _____ me explicou o estudo, respondeu minhas dúvidas e me certificou de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as todas as minhas dúvidas.

Para sugestões, reclamações ou dúvidas, poderei contatar: 17-3321-6600, com Dr. Emiliano de Carvalho Almodova, pesquisador principal (RAMAL 6777), Dra Naiara Corrêa Nogueira de Souza, pesquisadora associada (RAMAL 7015) ou com Dr Renato José Affonso Júnior, presidente do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos (RAMAL 6894).

Nome	Assinatura do Participante	Data
Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
Nome	Assinatura da Testemunha (se aplicável)	Data

Anexo IV – Ficha Clínica

1	Identificação	1	
2	Nome	2	
3	Registro Hospitalar	3	
4	Data de nascimento DIA/MÊS/ANO	4	
5	Idade ANOS	5	
6	Raça 1-Branca; 2- Negra; 3- Parda; 4- Amarela; 5-outros/qual _____	6	
7	Procedência	7	
8	Profissão	8	
9	Tabagista (É tabagista ou já foi tabagista?) 0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	9	
10	<u>Cigarros de papel</u> 0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	10	
11	Quantos cigarros por dia	11	
12	Idade que começou a fumar	12	
13	Idade que parou de fumar	13	
14	Traga 0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	14	
15	<u>Cigarros de palha</u> 0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	15	
16	Quantos cigarros por dia	16	
17	Idade que começou a fumar	17	
18	Idade que parou de fumar	18	
19	Traga 0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	19	
20	<u>Charuto</u> 0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	20	
21	Quantos cigarros por dia	21	
22	Idade que começou a fumar	22	
23	Idade que parou	23	
24	Traga 0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	24	
25	<u>Cachimbo</u> 0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	25	
26	Quantos cigarros por dia	26	
27	Idade que começou a fumar	27	
28	Idade que parou de fumar	28	
29	Traga 0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	29	
30	<u>Etilismo</u> (Consome bebida alcoólica ou já consumiu?) 0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	30	
31	Quando começou	31	
32	Quando parou	32	

33	<u>Pinga</u>	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	33	
34	Quanto bebe durante a semana	DOSES	34	
35	Quanto bebe durante o final de semana	DOSES	35	
36	<u>Cerveja</u>	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	36	
37	Quanto bebe durante a semana	DOSES	37	
38	Quanto bebe durante o final de semana	DOSES	38	
39	<u>Outros _____</u>		39	
40	Quanto bebe durante a semana	DOSES	40	
41	Quanto bebe durante o final de semana	DOSES	41	
ANTECEDENTE FAMILIAR				
42	Cabeça e pescoço	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	42	
43	Esôfago	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	43	
44	Estomago	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	44	
45	Primeiro grau	0- Não 1- Sim, quantos _____	45	
46	Segundo grau	0- Não 1- Sim, quantos _____	46	
QUEIXAS RELACIONADAS				
47	Disfagia	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	47	
48	Odinifagia	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	48	
49	Anorexia	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	49	
50	Astenia	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	50	
51	Linfonodos	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	51	
52	Disfonia	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	52	
53	Dispnéia	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	53	
54	Emagrecimento	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	54	
55	Vômitos pós-prandiais	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	55	
56	Dispepsia	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	56	
57	Azia	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	57	
58	Epigastria	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	58	
59	LD ou EDA prévias	0- Não; 1- Sim Quando _____	59	

ACHADOS			
60	CEC prévio	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	60
61	Adenoma	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	61
62	Displasia	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	62
63	Lugol (-)	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	63
64	Metaplasia	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	64
65	Atrofia	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	65
66	H. pylory	0- Não; 1- Sim; 99-Ignorado	66
EXAME FÍSICO			
67	Peso	KG	67
68	Altura	METROS	68
69	Índice de massa corporal (IMC)	PESO/ALTURA ²	69

Anexo IV – Ficha de coleta de dados dos exames de endoscopia e anatomopatológica

EXAME CLÍNICO/ENDOSCÓPICO DA CAVIDADE ORAL			
LESÃO 1	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL
	1	Detecção 0- Não; 1- Sim	
	2	Dimensão mm	
	3	Cor 1-Leucoplasia; 2-Eritroplasia	
	4	Localização DESCREVER	
	5	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV	
	6	Número de Biópsias	
LESÃO 2	7	Anatomopatológico 0- Normal; 1- Processo inflamatório inesp.; 4- Hiperplasia; 5- Displasia de baixo grau; 6- Displasia de alto grau; 7- CEC <i>in situ</i> ; 8- CEC invasivo; 9- Outros _____	
	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL
	8	Detecção 0- Não; 1- Sim	
	9	Dimensão mm	
	10	Cor 1-Leucoplasia; 2-Eritroplasia	
	11	Localização DESCREVER	
	12	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV	
LESÃO 3	13	Número de Biópsias	
	14	Anatomopatológico 0- Normal; 1- Processo inflamatório inesp.; 4- Hiperplasia; 5- Displasia de baixo grau; 6- Displasia de alto grau; 7- CEC <i>in situ</i> ; 8- CEC invasivo; 9- Outros _____	
	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL
	15	Detecção 0- Não; 1- Sim	
	16	Dimensão mm	
	17	Cor 1-Leucoplasia; 2-Eritroplasia	
	18	Localização DESCREVER	
LESÃO 4	19	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV	
	20	Número de Biópsias	
	21	Anatomopatológico 0- Normal; 1- Processo inflamatório inesp.; 4- Hiperplasia; 5- Displasia de baixo grau; 6- Displasia de alto grau; 7- CEC <i>in situ</i> ; 8- CEC invasivo; 9- Outros _____	

L E S Ã O 4	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL
	22	Detecção 0- Não; 1- Sim	
	23	Dimensão mm	
	24	Cor 1-Leucoplasia; 2-Eritroplasia	
	25	Localização DESCREVER	
	26	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV	
	27	Número de Biópsias	
	28	Anatomopatológico 0- Normal; 1- Processo inflamatório inesp.; 4- Hiperplasia; 5- Displasia de baixo grau; 6- Displasia de alto grau; 7- CEC <i>in situ</i> ; 8- CEC invasivo; 9- Outros _____	

EXAME ENDOSCÓPICO DA OROFARINGE

L E S Ã O 1	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL
	29	Detecção 0- Não; 1- Sim	
	30	Dimensão mm	
	31	Cor 1-Leucoplasia; 2-Eritroplasia	
	32	Localização DESCREVER	
	33	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV	
	34	Número de Biópsias	
	35	Anatomopatológico 0- Normal; 1- Processo inflamatório inesp.; 4- Hiperplasia; 5- Displasia de baixo grau; 6- Displasia de alto grau; 7- CEC <i>in situ</i> ; 8- CEC invasivo; 9- Outros _____	
L E S Ã O 2	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL
	36	Detecção 0- Não; 1- Sim	
	37	Dimensão mm	
	38	Cor 1-Leucoplasia; 2-Eritroplasia	
	39	Localização DESCREVER	
	40	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV	
	41	Número de Biópsias	
	42	Anatomopatológico 0- Normal; 1- Processo inflamatório inesp.; 4- Hiperplasia; 5- Displasia de baixo grau; 6- Displasia de alto grau; 7- CEC <i>in situ</i> ; 8- CEC invasivo; 9- Outros _____	

L E S Ã O 3	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL
	43	Detecção 0- Não; 1- Sim	
	44	Dimensão mm	
	45	Cor 1-Leucoplasia; 2-Eritroplasia	
	46	Localização DESCREVER	
	47	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV	
	48	Número de Biópsias	
L E S Ã O 4	49	Anatomopatológico 0- Normal; 1- Processo inflamatório inesp.; 4- Hiperplasia; 5- Displasia de baixo grau; 6- Displasia de alto grau; 7- CEC <i>in situ</i> ; 8- CEC invasivo; 9- Outros	
	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL
	50	Detecção 0- Não; 1- Sim	
	51	Dimensão mm	
	52	Cor 1-Leucoplasia; 2-Eritroplasia	
	53	Localização DESCREVER	
	54	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV	
	55	Número de Biópsias	
	56	Anatomopatológico 0- Normal; 1- Processo inflamatório inesp.; 4- Hiperplasia; 5- Displasia de baixo grau; 6- Displasia de alto grau; 7- CEC <i>in situ</i> ; 8- CEC invasivo; 9- Outros	

EXAME ENDOSCÓPICO DA LARINGE

L E S Ã O 1	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL
	57	Detecção 0- Não; 1- Sim	
	58	Dimensão mm	
	59	Cor 1-Leucoplasia; 2-Eritroplasia	
	60	Localização DESCREVER	
	61	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV	
	62	Número de Biópsias	
L E S Ã O 2	63	Anatomopatológico 0- Normal; 1- Processo inflamatório inesp.; 4- Hiperplasia; 5- Displasia de baixo grau; 6- Displasia de alto grau; 7- CEC <i>in situ</i> ; 8- CEC invasivo; 9- Outros	
	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL
	64	Detecção 0- Não; 1- Sim	
	65	Dimensão mm	
	66	Cor 1-Leucoplasia; 2-Eritroplasia	
	67	Localização DESCREVER	
	68	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV	
	69	Número de Biópsias	
	70	Anatomopatológico 0- Normal; 1- Processo inflamatório inesp.; 4- Hiperplasia;	

		5- Displasia de baixo grau; 6- Displasia de alto grau; 7- CEC <i>in situ</i> ; 8- CEC invasivo; 9- Outros	
L E S Ã O 3	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL
	71	Detecção 0- Não; 1- Sim	
	72	Dimensão mm	
	73	Cor 1-Leucoplasia; 2-Eritroplasia	
	74	Localização DESCREVER	
	75	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV	
	76	Número de Biópsias	
L E S Ã O 4	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL
	78	Detecção 0- Não; 1- Sim	
	79	Dimensão mm	
	80	Cor 1-Leucoplasia; 2-Eritroplasia	
	81	Localização DESCREVER	
	82	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV	
	83	Número de Biópsias	
L E S Ã O 4	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL
	84	Anatomopatológico 0- Normal; 1- Processo inflamatório inesp.; 4- Hiperplasia; 5- Displasia de baixo grau; 6- Displasia de alto grau; 7- CEC <i>in situ</i> ; 8- CEC invasivo; 9- Outros	

EXAME ENDOSCÓPICO DO ESÔFAGO

	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL	LUGOL
L E S Ã O 1	113	Detecção 0- Não; 1- Sim		
	114	Dimensão mm		
	115	Cor 1- Pálida; 2-Enantemática		
	116	Localização DESCREVER		
	117	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV		
	118	Número de Biópsias		
	119	Anatomopatológico 0- Normal; 1- Processo inflamatório inesp.; 2- Esofagite; 3-Barret s/ displasia; 4-Barret (displasia de baixo grau); 5-Barret (displasia de alto grau); 6- Displasia de baixo grau; 7- Displasia de alto grau; 8- CEC <i>in situ</i> ; 9- CEC superficial; 10- CEC invasivo; 11- Outros		

L E S Ã O 2	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL	LUGOL
	120	Detecção 0- Não; 1- Sim		
	121	Dimensão mm		
	122	Cor 1- Pálida; 2-Enantemática		
	123	Localização DESCREVER		
	124	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV		
	125	Número de Biópsias		
L E S Ã O 3	126	Anatomopatológico 0- Normal; 1- Processo inflamatório inesp.; 2- Esofagite; 3-Barret s/ displasia; 4-Barret (displasia de baixo grau); 5-Barret (displasia de alto grau); 6- Displasia de baixo grau; 7- Displasia de alto grau; 8- CEC <i>in situ</i> ; 9- CEC superficial; 10- CEC invasivo; 11- Outros		
	127	Detecção 0- Não; 1- Sim		
	128	Dimensão mm		
	129	Cor 1- Pálida; 2-Enantemática		
	130	Localização DESCREVER		
	131	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV		
	132	Número de Biópsias		
L E S Ã O 4	133	Anatomopatológico 0- Normal; 1- Processo inflamatório inesp.; 2- Esofagite; 3-Barret s/ displasia; 4-Barret (displasia de baixo grau); 5-Barret (displasia de alto grau); 6- Displasia de baixo grau; 7- Displasia de alto grau; 8- CEC <i>in situ</i> ; 9- CEC superficial; 10- CEC invasivo; 11- Outros		
	134	Detecção 0- Não; 1- Sim		
	135	Dimensão mm		
	136	Cor 1- Pálida; 2-Enantemática		
	137	Localização DESCREVER		
	138	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV		
	139	Número de Biópsias		
L E S Ã O 4	140	Anatomopatológico 0- Normal; 1- Processo inflamatório inesp.; 2- Esofagite; 3-Barret s/ displasia; 4-Barret (displasia de baixo grau); 5-Barret (displasia de alto grau); 6- Displasia de baixo grau; 7- Displasia de alto grau; 8- CEC <i>in situ</i> ; 9- CEC superficial; 10- CEC invasivo; 11- Outros		

EXAME ENDOSCÓPICO DO ESTÔMAGO

L E S Ã O 1	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL	INDIGO
	113	Detecção 0- Não; 1- Sim		
	114	Dimensão mm		
	115	Cor 1- Pálida; 2-Enantemática		
	116	Localização DESCREVER		
	117	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV		
	118	Número de Biópsias		
	119	Anatomopatológico		

L E S Ã O 2		0- Normal; 1- Gastrite; 2- H. pylori; 3- Gastrite atrofica; 4-Metaplasia intestinal; 5- Displasia de baixo grau; 6- Displasia de alto grau; 7-Adenocarcinoma precoce/superficial; 8-Adenocarcinoma invasivo tipo intestinal; 9-Adenocarcinoma invasivo Tipo difuso;10- Outros		
	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL	INDIGO
	120	Detecção 0- Não; 1- Sim		
	121	Dimensão mm		
	122	Cor 1- Pálida; 2-Enantemática		
	123	Localização DESCREVER		
	124	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV		
	125	Número de Biópsias		
L E S Ã O 3		Anatomopatológico 0- Normal; 1- Gastrite; 2- H. pylori; 3- Gastrite atrofica; 4-Metaplasia intestinal; 5- Displasia de baixo grau; 6- Displasia de alto grau; 7-Adenocarcinoma precoce/superficial; 8-Adenocarcinoma invasivo tipo intestinal; 9-Adenocarcinoma invasivo Tipo difuso;10- Outros		
	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL	INDIGO
	127	Detecção 0- Não; 1- Sim		
	128	Dimensão mm		
	129	Cor 1- Pálida; 2-Enantemática		
	130	Localização DESCREVER		
	131	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV		
	132	Número de Biópsias		
L E S Ã O 4		Anatomopatológico 0- Normal; 1- Gastrite; 2- H. pylori; 3- Gastrite atrofica; 4-Metaplasia intestinal; 5- Displasia de baixo grau; 6- Displasia de alto grau; 7-Adenocarcinoma precoce/superficial; 8-Adenocarcinoma invasivo tipo intestinal; 9-Adenocarcinoma invasivo Tipo difuso;10- Outros		
	ID	VARIÁVEIS	CONVENCIONAL	INDIGO
	134	Detecção 0- Não; 1- Sim		
	135	Dimensão mm		
	136	Cor 1- Pálida; 2-Enantemática		
	137	Localização DESCREVER		
	138	Classificação 1- 0-Is; 2- 0-Ip; 3- 0-IIa; 4- 0-IIb; 5- 0-IIc; 6- 0-III; 7- I, II, III, IV		
	139	Número de Biópsias		
L E S Ã O 4		Anatomopatológico 0- Normal; 1- Gastrite; 2- H. pylori; 3- Gastrite atrofica; 4-Metaplasia intestinal; 5- Displasia de baixo grau; 6- Displasia de alto grau; 7-Adenocarcinoma precoce/superficial; 8-Adenocarcinoma invasivo tipo intestinal; 9-Adenocarcinoma invasivo Tipo difuso;10- Outros		
	140			