

VITOR ARANTES

**RASTREAMENTO DO CÂNCER DE ESÔFAGO PELA ENDOSCOPIA
DIGESTIVA TRANSNASAL E CROMOENDOSCOPIA EM PACIENTES
COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEÇA E
PESCOÇO**

Universidade Federal de Minas Gerais

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Belo Horizonte - MG

2011

VITOR ARANTES

**RASTREAMENTO DO CÂNCER DE ESÔFAGO PELA ENDOSCOPIA
DIGESTIVA TRANSNASAL E CROMOENDOSCOPIA EM PACIENTES
COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEÇA E
PESCOÇO**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Saúde do Adulto (área de concentração em Ciências Aplicadas ao Aparelho Digestivo).

Orientador: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Co-orientador: Profa. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
BELO HORIZONTE**

2011

Outubro de 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gómez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS AO APARELHO DIGESTIVO.

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Profa. Anelise Impelziere Nogueira

Coordenadora do Programa: Profa. Teresa Cristina Abreu Ferrari

Subcoordenadora do Programa: Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Profa. Teresa Cristina A. Ferrari (Titular) / Prof. Eduardo Garcia Vilela (Suplente)

Profa. Valéria Maria A. Passos (Titular) / Profa. Flávia Vasques Bittencourt (Suplente)

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho (Titular) / Profa. Luciana Dias Moretzsohn (Suplente)

Profa. Suely Meireles Rezende (Titular) / Prof. Nilton Alves Rezende (Suplente)

Prof. Francisco Eduardo C. Cardoso (Titular) / Profa. Sandhi Maria Barreto (Suplente)

Prof. Marcus Vinícius M. de Andrade (Titular) / Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro (Suplente)

William Pedrosa de Lima (Disc. Titular) / Pollyanna Barros Batista (Disc. Suplente)

Dedicatória

Dedico este trabalho a minha amada esposa e companheira Diele Carine Barreto Arantes, pelo seu amor incondicional a mim e aos nossos filhos Maria Letícia e Henrique, por conseguir conciliar com enorme competência, mas também por meio de um esforço imenso, a sua atividade profissional com o zeloso cuidado às crianças e à manutenção da estabilidade do lar, particularmente durante os meus períodos de ausência por razões acadêmicas.

Agradecimentos

Aos meus filhos Maria Letícia Barreto Arantes e Henrique Barreto Arantes, verdadeira fonte de inspiração e alegria de minha existência.

Aos meus pais por todo o esforço e dedicação empreendido na educação e formação dos filhos, condição fundamental para crescimento pessoal e profissional.

Aos meus irmãos Rafael e Ana Paula e respectivos conjugues e filhos, e aos meus cunhados e sogros, por fazerem valer a palavra FAMÍLIA em nossa vida.

Ao saudoso Prof. Luis de Paula Castro, pelo exemplo deixado como mestre e ser humano, e por todo o apoio e incentivo quando de minha admissão no IAG.

Ao Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho, por me acolher de braços abertos na Universidade e me guiar com sabedoria em toda a minha trajetória acadêmica, em especial por toda a dedicação, esforço e ensinamentos proporcionados para o bom desenvolvimento deste trabalho.

À Profa. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari, pelos profundos ensinamentos metodológicos relativos a este estudo, e mais que isso, por todo o apoio e estímulo que foram cruciais para me animarem a buscar a vida acadêmica.

Ao Dr. Walton Albuquerque, não apenas por sua fundamental contribuição e participação neste estudo, mas acima de tudo por ser um exemplo de “líder” que abre todas as portas e avenidas possíveis para seus comandados avançarem profissionalmente.

Ao Prof. José Maria Porcaro e, em seu nome, a todos os cirurgiões e residentes do Grupo de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, por acolherem o nosso projeto, contribuírem na sua execução e não pouparem esforços para encaminhar os pacientes que alimentaram nosso estudo.

Ao Dr. Carlos Alberto Freitas Dias, por sua crucial contribuição na elaboração do banco de dados e sua atuação operacional na coleta das informações.

Ao Prof. Dr. Luiz Ronaldo Alberti, que se juntou ao nosso grupo na fase final do estudo e se dedicou intensamente na operação de execução e coleta dos dados.

Aos residentes de endoscopia do Hospital das Clínicas da UFMG que sempre estiveram presentes nos exames e colaboraram na execução dos procedimentos.

A toda equipe de enfermagem do Setor de Endoscopia do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, que com entusiasmo e devoção, não mediram esforços para preparar e zelar pelos pacientes que participaram do estudo.

Aos funcionários administrativos e secretárias do Setor de Endoscopia do Hospital das Clínicas da UFMG, pelo agendamento prioritário destes exames.

Aos Srs. Miabayashi, Arai, Tsukada e Mitsudome, da empresa Fujinon Fujifilm, Japão, por acreditarem em nosso projeto e viabilizarem a doação para o Instituto Alfa de Gastroenterologia dos equipamentos utilizados neste estudo.

À LaborMed e Fujitech, representantes da empresa Fujinon no Brasil, pela constante manutenção e apoio técnico dos equipamentos utilizados no estudo.

Aos estimados pacientes do Ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, gente simples e sofrida, que confiaram a sua saúde à nossa equipe e se entregaram desarmados a enfrentar um procedimento nunca antes praticado de forma sistemática neste país.

A Deus, por estar comigo realmente em todos os momentos.

1. Resumo

Introdução: O câncer de esôfago usualmente é detectado em estágio avançado, impossibilitando tratamento curativo. Consumo de álcool e tabaco e história pessoal de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) são os principais fatores associados ao desenvolvimento do carcinoma de esôfago. Endoscopia transnasal (ETN) é praticada rotineiramente no Japão e em alguns centros europeus. A vantagem principal é que não requer sedação, portanto a recuperação do paciente é mais rápida e os custos do procedimento são menores. Em países latino-americanos, ETN é pouco difundida e não existem evidências sobre aplicabilidade desta técnica nesta população.

Objetivos: (1) avaliar a eficiência clínica da ETN sem sedação com luz branca, *FICE* (*Flexible Spectral Imaging Color Enhancement*) e cromoscopia com lugol em pacientes com antecedentes de CCECP para rastreamento do carcinoma de células escamosas (CCE) de esôfago; (2) analisar a aceitação destes pacientes ao exame transnasal sem sedação; (3) determinar a prevalência de neoplasia esofágica nesta população; (4) comparar o desempenho do exame com luz branca e do sistema *FICE* para detecção do câncer esofágico

Métodos: Estudo de corte transversal. Critérios de inclusão: pacientes com diagnóstico recente ou prévio de CCECP referenciados para rastreamento de neoplasia de esôfago e que concordaram em participar do estudo. Critério de exclusão: metástase à distância, cirurgia nasal, coagulopatia, alergia a iodo, esofagite intensa, esofagectomia. Preparo: aplicação tópica de vasoconstrictor nasal e lidocaína. Procedimentos foram realizados sem sedação com endoscópio ultrafino (EG-530N, Fujinon Fujifilm Co., Japão). Tolerância dos pacientes foi observada pelos endoscopistas e por um observador independente que interrogou os pacientes após o exame a respeito de sensação de desconforto mensurada em uma escala visual analógica (EVA). O exame endoscópico do esôfago foi randomizado da seguinte forma: avaliação com luz branca pelo primeiro examinador; avaliação com *FICE* pelo segundo examinador (mascarado aos achados do primeiro exame); cromoscopia com lugol a 0.8% com participação dos dois examinadores. O desempenho do exame com luz branca e do *FICE* para detecção da neoplasia foi comparado com padrão de referência baseado na identificação de lesões não-coradas por lugol maiores que cinco mm, que apresentassem o sinal de cor rósea e histologia confirmatória. Reações adversas foram documentadas.

Resultados: Entre maio de 2009 e abril de 2011, 106 pacientes foram incluídos no estudo, 81% homens, idade média: 61 anos (intervalo: 31 a 89). ETN foi possível em 105 pacientes (99,1%) e o exame completo teve uma duração média de 17 minutos (intervalo: 10 – 37 min.). Tolerância do paciente ao exame foi considerada pelos endoscopistas como excelente em 83% dos casos, boa em 14%, regular em 1% e ruim em 2%. A sensação de desconforto ao exame foi graduada pelos pacientes conforme EVA como ausente em 52% dos exames, mínima em 40%, moderada em 4,6%, e intensa em 1,9%. Foram detectadas 13 lesões esofágicas neoplásicas (12,3%), sendo 10 tumores em estágio precoce. Não houve diferença significativa entre o desempenho do exame endoscópico com luz branca (sensibilidade – 92,3%, especificidade – 98,9%, acurácia - 98,1%) e o exame com *FICE* (sensibilidade – 100 %, especificidade – 98,9%, acurácia - 99%) para detecção de neoplasia. Não ocorreu nenhuma complicação grave relacionada aos exames.

Conclusão: A ETN é uma ferramenta diagnóstica factível, bem tolerada, segura e eficiente para rastreamento de neoplasia de esôfago em pacientes brasileiros de alto risco. A prevalência da neoplasia esofágica nesta população é elevada, o que reforça a necessidade de

rastrear estes pacientes. O desempenho do exame endoscópico com luz branca é semelhante ao do sistema FICE para detecção de neoplasia esofagiana, e a combinação destes dois métodos pode, potencialmente, substituir o emprego da cromoscopia com lugol.

2. Abstract

Introduction: Esophageal cancer is usually detected at an advanced stage precluding curative treatment. Alcohol and tobacco abuse and head and neck cancer are factors associated with the development of squamous-cell carcinoma of the esophagus. Transnasal endoscopy (TNE) is routinely practiced in Japan and in European centers. The main advantage is that no sedation is required and therefore patient recovery is faster and costs are lower. In Latin-American countries, TNE is seldom practiced and there is not enough evidence about its suitability to these populations.

Objectives: (1) to assess the clinical effectiveness of using TNE with white-light, FICE and lugol staining in patients with history of head and neck squamous-cell cancer to screen for esophageal cancer; (2) to assess the feasibility and the acceptance of Brazilian patients to undergo unsedated TNE; (3) to determine the prevalence of esophageal neoplastic lesions in our population; (4) to compare the performance of white-light endoscopy and FICE for esophageal cancer detection.

Methods: Cross-sectional study. Inclusion criteria: patients with current or past history of head and neck squamous-cell cancer referred to esophageal cancer screening that agreed to participate in the study. Exclusion criteria: distant metastasis, nasal surgery, coagulopathy, iodine allergy, severe esophagitis and esophagectomy. Preparation: nasal application of vasoconstrictors and lidocaine. Procedures were performed without sedation with an ultra-thin endoscope (EG-530N, Fujinon Fujifilm Co., Japan). Patient tolerance was registered by the attending endoscopists. An independent observer interrogated the patient afterwards about pain or discomfort applying a validated visual analogic pain scale (VAS). Esophageal examination was randomly allocated to start with white-light by first operator, followed by digital chromoendoscopy (FICE) by second operator (blinded to the first procedure), followed by 0.8% lugol chromoscopy with the participation of both examiners. Performance of white-light examination and FICE for the detection of esophageal neoplasia was compared to the reference standard based on the identification of unstained areas larger than 5 mm, with the pink color sign and confirmatory histology. Adverse reactions were documented.

Results: From May 2009 through April 2011, 106 patients were included in the study, 81% males, mean age – 61 years-old (range: 31 to 89). TNE was feasible in 105 patients (99.1%) and mean exam duration was 17 min (range: 10 – 37 min). Patient tolerance was rated by the attending endoscopists as excellent in 83% of the subjects, good in 14%, fair in 1% and poor in 2%. Examination discomfort according to VAS was rated by 52% of the patients as absent, minimal by 40%, moderate by 4.6%, and intense by 1.9%. A total of 13 esophageal neoplastic lesions were detected (12.3%), with 10 early cancers. There was no difference among white-light endoscopy (sensitivity – 92.3%, specificity – 98.9%, accuracy - 98.1%) and FICE (sensitivity – 100 %, specificity – 98.9%, accuracy - 99%) for neoplasia detection. There was no serious complication related to the procedures.

Conclusions: Unsedated TNE is feasible, well-accepted, safe and an efficient diagnostic tool for the screening of esophageal neoplasia in Brazilian high-risk patients. The rate of esophageal neoplasia in this population is high, which reinforce the recommendations to screen this population. The yield of white-light endoscopy and FICE are similar for esophageal neoplasia detection, and the combination of both techniques may potentially replace the use of lugol chromoscopy.

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	11
1.1 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14
2. OBJETIVOS	15
3. ARTIGO	16
3.1. INTRODUÇÃO	16
3.2. PACIENTES E MÉTODOS	19
3.2.1 ENDOSCOPIA TRANSNASAL.....	19
3.2.2 AVALIAÇÃO DA TOLERÂNCIA AO EXAME.....	22
3.2.3 DEFINIÇÕES.....	23
3.2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
3.3. RESULTADOS	25
3.3.1. DADOS DEMOGRÁFICOS.....	25
3.3.2 AVALIAÇÃO DA TOLERÂNCIA AO EXAME.....	25
3.3.3 RESULTADOS DO RASTREAMENTO DO CÂNCER DE ESÔFAGO.....	26
3.4 DISCUSSÃO	28
3.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
3.6 TABELAS	37
3.7 FIGURAS	42
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
ANEXOS	
1 – FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	60
2 – CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO	61
3- ESCALA NUMÉRICA DE INTENSIDADE DE DOR	62
APÊNDICES	
1- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	63
2 – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS	65
3 – ARTIGO SUBMETIDO A PERIÓDICO INTERNACIONAL	68
4 - PROJETO DE PESQUISA INICIAL	89