

Virgílio Ribeiro Guedes\*  
Thais Paiva Torres  
Ludimilla Gracielly Ferreira Caponi  
Inês Stafin  
Julliana Negreiros de Araujo

### RESUMO

Define-se esôfago de Barrett (EB) quando há a substituição do epitélio escamoso estratificado na porção distal do esôfago por epitélio do tipo colunar metaplásico com predisposição ao desenvolvimento de câncer. O desenvolvimento de metaplasia no EB parece ser uma adaptação da mucosa à inflamação crônica do tecido causada pelo pH ácido no refluxo gastresofágico crônico, visto que o novo epitélio apresenta uma maior resistência ao refluxo. O esôfago de Barrett nos países ocidentais é identificado a partir de análise endoscópica e posterior confirmação histológica. Além disso, deve-se também avaliar a presença de células displásicas ou neoplásicas. Nesse trabalho realizou-se uma revisão e análise da literatura publicada entre os anos de 2003 a 2012 e alguns artigos denominados clássicos sobre o assunto. Este estudo teve como objetivo uma revisão atualizada sobre o tema com foco nos critérios morfológicos do esôfago de Barrett, metaplasia, displasia e adenocarcinoma esofágico (ACE), além de uma breve discussão sobre sua patogenia. Há controvérsia na literatura acerca da adoção das células calciformes como tipo celular característico no EB e da relação entre metaplasia intestinal e desenvolvimento de ACE. Como não há um consenso sobre esse assunto, parece apropriado não estender o conceito de EB enquanto não se obtém dados que comprovem um risco aumentado de ACE nesses tipos celulares.

**Palavras-chave:** Esôfago de Barrett. Metaplasia. Neoplasia. Displasia. Morfologia. Células calciformes.

### 1 INTRODUÇÃO

O esôfago é um órgão normalmente revestido por epitélio pavimentoso estratificado, com presença de glândulas submucosas dispersas e seus ductos (DOMINGOS, 2011). Denomina-se esôfago de Barrett (EB) quando há a substituição desse epitélio na porção distal do esôfago por outro do tipo colunar metaplásico com predisposição ao desenvolvimento de câncer (BARBERA; FITZGERALD, 2009; DOMINGOS, 2011; MARU, 2009; RICE; MENDELIN; GOLDBLUM, 2005; SPECHLER, 2011).

A metaplasia consiste em um processo no qual há uma transformação de um tipo de tecido em outro e pode ocorrer devido a um estresse prolongado, cicatrização de feridas ou em resposta a uma estimulação tecidual anormal. Por estar geralmente associada a um aumento da proliferação celular, pode haver uma progressão para displasia e até neoplasia (BARBERA; FITZGERALD, 2009). A metaplasia

consiste em um mecanismo de adaptação; contudo, em muitos casos, pode gerar consequências indesejáveis (TIRADO, 2009).

O desenvolvimento de metaplasia no EB parece ser uma adaptação da mucosa à inflamação crônica do tecido causada pelo pH ácido no refluxo gastresofágico crônico, visto que o novo epitélio apresenta uma maior resistência ao refluxo (DOMINGOS, 2011; SHAHEEN; RICHTER, 2009).

Clinicamente, o EB apresenta importância pela sua predisposição à malignidade: o risco de desenvolvimento de adenocarcinoma é aumentado em aproximadamente 30 a 50 vezes e, anualmente, a incidência de adenocarcinoma chega a 0,5% ao ano em pacientes com EB (DOMINGOS, 2011; SHAHEEN; RICHTER, 2009; SPECHLER, 2011).

A identificação do EB é feita através de métodos endoscópicos e confirmada pela análise histopatológica. Além disso, deve-se também avaliar a presença de células displásicas ou neoplásicas

\* Universidade Federal do Tocantins, Curso de Medicina – Palmas, TO. E-mail: vrguedes@ig.com.br

(CANTARELLI JÚNIOR et al., 2009; DOMINGOS, 2011).

Neste trabalho, realizou-se revisão e análise da literatura publicada entre os anos de 2003 a 2012. Objetivou-se uma revisão atualizada sobre o tema com foco nos critérios morfológicos do Esôfago de Barrett, metaplasia, displasia e adenocarcinoma esofágico (ACE), além da discussão sobre sua patogenia.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

A revisão da literatura publicada sobre a temática entre 2003 e 2012 e de alguns artigos denominados “Periódicos CAPES” e “ScienceDirect”. Após análise da relevância quanto ao tema, foram selecionados 23 artigos (em português, inglês e espanhol).

### 2.1 Patogenia e definição do esôfago de Barrett

A patogenia do EB parece ser devido a uma sequência de dois processos distintos: 1) inicialmente a mucosa apresenta células epiteliais colunares substituindo o epitélio pavimentoso estratificado; 2) logo após, ocorre o processo de intestinalização da mucosa colunar e aumento da sua extensão (VIETH et al., 2012; VOLKWEIS; GURSKI, 2008).

Já foi exposto previamente por outros autores que pacientes com EB apresentariam três tipos de epitélio colunar revestindo o esôfago distal, sendo estes o tipo juncional (apresenta células colunares e glândulas mucosas), o tipo fúndico gástrico (apresenta células parietais e principais) e o tipo especializado ou metaplasia intestinal (apresenta células calciformes) (MARU, 2009; RODRIGUES, 2004; SPECHLER, 2011; TIRADO, 2009; VIETH et al., 2012).

Enquanto muitos autores classificam o epitélio juncional ou cárdico como uma resposta ao refluxo gastroesofágico crônico, ainda existe quem diga que trata-se, na verdade de um revestimento normal da região do estômago proximal (SPECHLER, 2011).

O processo que ocorre a partir de situações de refluxo gastroesofágico patológico, gera um aumento na acidez local e lesa o epitélio. A regeneração que acontece como consequência disso, pode ocorrer através de células-tronco subepiteliais ou submucosas e pode gerar uma transformação para um epitélio juncional ou cárdico, o qual não apresenta células especializadas (parietais, principais e calciformes) (COAD; SHEPHERD, 2003; VIETH et al. 2012; VOLKWEIS; GURSKI, 2008). Essa teoria das células-tronco contradiz a teoria da transdiferenciação (desenvolvimento a partir das células basais do próprio

epitélio escamoso) (VIETH et al. 2012; WANG; SOUZA, 2011).

No caso do período de exposição ao refluxo ser estendido, pode ocorrer uma expansão proximal desse epitélio cárdico, aumentando o risco de transformação em epitélio do tipo intestinal, o qual apresenta células calciformes, assinalando o EB. A metaplasia intestinal aumenta a resistência do epitélio e está associada à diminuição da inflamação (VOLKWEIS; GURSKI, 2008). No entanto, consiste no tipo de epitélio esofágico com maior associação ao desenvolvimento de câncer (MARU, 2009; SPECHLER, 2011; VIETH et al., 2012).

O requisito da metaplasia intestinal como critério que define o EB não se apresenta aceito universalmente, sendo que a Sociedade Britânica de Gastrenterologia não utiliza a metaplasia intestinal como requisito diagnóstico, apesar de autoridades alemãs, americanas e francesas o fazerem (BELLIZZI; ODZE, 2010; COAD; SHEPHERD, 2003; MARU, 2009; SHAHEEN; RICHTER, 2009).

Essa controvérsia deve-se à possibilidade do paciente apresentar metaplasia intestinal sem esta estar presente na biópsia obtida, já que essa demonstração depende do número e tamanho das biópsias realizadas. Isso geraria uma situação de pacientes subdiagnosticados (COAD; SHEPHERD, 2003; MARU, 2009; VALENCIA, 2006).

Além disso, enquanto muitos autores consideram a presença de metaplasia intestinal uma condição essencial para o diagnóstico (DOMINGOS, 2011; RICE; MENDELIN; GOLDBLUM, 2005), outros questionam se haveria um potencial maligno no epitélio cárdico, de forma que deveriam acrescentá-lo à definição de EB (BELLIZZI; ODZE, 2010; SPECHLER, 2011).

Importante destacar que a adoção das células calciformes como o tipo celular característico no EB feita por muitos autores (CANTARELLI JUNIOR et al., 2009; DOMINGOS, 2011; MARU, 2009; RICE; MENDELIN; GOLDBLUM, 2005) é questionada, já que sua detecção está sujeita a erros interpretativos e amostrais, além do fato de que células calciformes não são as células de origem do câncer, pois são totalmente diferenciadas e não têm capacidade proliferativa (BELLIZZI; ODZE, 2010).

### 2.2 Critérios morfológicos endoscópicos

Por meio do exame endoscópico é possível analisar as características macroscópicas do EB e classificá-lo. A substituição da mucosa escamosa (mais espessa, que garante uma maior distância entre os capilares e a superfície) para uma mucosa colunar (menor espessura e capilares mais superficiais) pode ser

observada pela coloração rosa-salmão típica do EB e o aspecto aveludado da nova mucosa (DOMINGOS, 2011).

Na endoscopia, dois pontos de referência são de extrema importância: a junção gastresofágica (JGE) e a junção escamocolunar (Linha Z). A primeira pode ser identificada pelo ponto mais proximal das pregas gástricas (BELLIZZI; ODZE, 2010; MARU, 2009), enquanto a segunda caracteriza-se pela união do epitélio escamoso pálido e brilhante encontra o epitélio colunar, vermelho aveludado e forma uma linha em zig-zag na porção distal esofágica (COAD; SHEPHERD, 2003; SHAHEEN; RICHTER, 2009; SHARMA et al., 2006).

Dependendo da extensão proximal da linha Z a partir da JGE, o EB pode ser longo, quando apresenta 3 cm ou mais; curto, EB entre 1 e 3 cm; ultra-curto, quando menor que 1 cm (COAD; SHEPHERD, 2003; DOMINGOS, 2011; MARU, 2009; RODRIGUES, 2004; SCHMIDT, 2005; SHAHEEN; RICHTER, 2009; VALENCIA, 2006). Sendo que a diferenciação entre o EB ultra-curto e uma linha Z irregular é extremamente difícil. Felizmente, quando comparado a outros tipos de EB, acredita-se que o EB ultra-curto apresenta um risco menor de malignidade (BOOTH; THOMPSON, 2012).

É importante ressaltar que movimentos peristálticos e inspiratórios podem modificar a localização JGE por alterar seu ponto de referência, o que pode dificultar as medidas de extensão do EB (COAD; SHEPHERD, 2003).

Sharma e outros (2006), com o objetivo de auxiliar no reconhecimento endoscópico e na classificação da extensão do EB, desenvolveram o Sistema de Classificação de Praga C e M. Esse sistema orienta o reconhecimento endoscópico do EB e permitem a classificação da sua extensão. C equivale ao máximo de extensão da metaplasia circunferencial, enquanto M equivale a máxima extensão da metaplasia em forma de linguetas. Consiste em um método de classificação rápido e fácil, mas para sua realização é importante saber localizar exatamente a JGE.

Tytgat (1989 apud TIRADO 2009) definiu outra forma de se classificar o padrão do EB visualizado através da endoscopia. De acordo com ele, existem dois padrões de EB dependendo do aspecto da linha Z: o tipo I (circunferencial) no qual a linha Z apresenta-se regular e o esôfago distal encontra-se revestido completamente por epitélio colunar; o tipo II (com ilhas ou linguetas) apresenta linha Z irregular com linguetas de epitélio escamoso no meio do epitélio colunar.

## 2.3 Critérios morfológicos microscópicos

O epitélio no EB pode se apresentar, microscopicamente, como diferentes tipos histológicos: metaplasia intestinal, EB não-displásico, EB com presença de displasia e o próprio adenocarcinoma. Segue-se uma descrição dos critérios morfológicos microscópicos.

### 2.3.1 Metaplasia intestinal

A metaplasia intestinal pode estar presente tanto no esôfago, devido ao refluxo crônico quanto no estômago, por ação da *Helicobacter pylori*. Sendo que no segundo local, o potencial de malignidade é menor (TIRADO, 2009).

A metaplasia intestinal (MI), segundo Jass (1980), é classificada em tipos I, II. O tipo I, também denominada MI completa apresenta criptas retas e regulares, as quais são revestidas por células colunares absorptivas maduras com bordas em escova não secretoras de muco, por células caliciformes secretoras de sialomucinas e por células de Paneth na base das criptas.

O tipo II, ou MI incompleta, apresenta criptas irregulares com células caliciformes produtoras de sialomucinas e se subdivide em IIA e IIB. No tipo IIA, além das células caliciformes, há células produtoras de mucinas neutras e raras células de Paneth. Ao contrário, no tipo IIB, existem células colunares secretoras de sulfomucinas (JASS, 1980).

As mucinas fazem parte do muco produzido no trato gastrointestinal e possuem utilização como marcadores tumorais, visto que estão geralmente modificadas no processo de carcinogênese (MELO; LIMA; NOGUEIRA, 2007).

Melo e outros (2007) demonstraram em sua pesquisa que no EB a MI é homogênea quando diz respeito à secreção de sulfomucinas e ao tipo, por ser sempre incompleta. Isso sugere que possa existir um risco semelhante de transformação maligna nas lesões do EB (MELO; LIMA; NOGUEIRA, 2007).

### 2.3.2 Esôfago de Barrett não displásico

O epitélio colunar no Esôfago de Barrett é caracterizado por uma miscelânea de tipos celulares, entre eles estão as células caliciformes e células colunares azuis (RICE; MENDELIN; GOLDBLUM, 2005; VALENCIA, 2006). As células caliciformes apresentam, citologicamente, citoplasma distendido lateralmente preenchido por mucinas ácidas. Entre as células caliciformes, estão tipos celulares colunares relacionados à metaplasia intestinal completa e incompleta (RICE; MENDELIN; GOLDBLUM, 2005; TIRADO, 2009).

As células colunares azuis são semelhantes às células da superfície gástrica e se localizam apenas na superfície epitelial (CANTARELLI JUNIOR et al., 2009).

O estudo imunoistoquímico das mucinas é de extrema importância na identificação do EB. As células calciformes se coram de Azul na coloração de Alcian-Blue (AA)/Ácido Periódico-Schiff (PAS) (CANTARELLI JUNIOR et al., 2009; MARU, 2009; RODRIGUES, 2004).

A arquitetura da mucosa nesse caso está preservada e exibe glândulas redondas ou ovais, sem ramificações, circundadas por estroma abundante de tecido conjuntivo frouxo. O epitélio metaplásico pode apresentar leve distorção da arquitetura na sua base, como atrofia, irregularidade e atividade mitótica limitada à zona basal das criptas, no entanto, não costuma exibir características expressivas de atipia citológica ou arquitetural (BELLIZZI; ODZE, 2010; RICE; MENDELIN; GOLDBLUM, 2005; RODRIGUES, 2004).

No epitélio não displásico pode ser observada maturação da superfície, indicando regeneração epitelial, quando comparamos suas características morfológicas na base da cripta e na superfície do epitélio. As características evidenciadas incluem aumento progressivo do citoplasma do epitélio de profundo a superficial; polaridade nuclear (relação que os núcleos mantêm entre si) intacta com uma única camada de núcleo localizado basalmente, com eixo perpendicular à membrana basal; e gradiente da razão núcleo/citoplasma da base para a superfície. A porção profunda do epitélio deve conter células imaturas com núcleos aumentados e hiper cromáticos. A superfície, no entanto, deve apresentar células de núcleo reduzido, com hiper cromicidade reduzida e ausência de mitose (MARU, 2009; RODRIGUES, 2004).

O EB consiste em uma desordem epitelial, principalmente, entretanto, em muitos casos, podem acontecer alterações do estroma. Nesse caso estão incluídos: duplicação e fragmentação da camada muscular da mucosa (MM), aumento no número de vasos (linfáticos e sanguíneos) e alterações nas células inflamatórias constituintes (BELLIZZI; ODZE, 2010).

A duplicação da MM origina uma camada superficial na base das criptas metaplásicas, além da camada original profunda. Com essas mudanças, pode-se dividir a mucosa em 4 seções: 1) lâmina própria interna; 2) MM interna; 3) lâmina própria externa; 4) MM externa (BELLIZZI; ODZE, 2010).

### 2.3.3 Distinção entre esôfago de Barret e metaplasia da cárdia

A identificação de EB, em detrimento da metaplasia intestinal da cárdia, pode ser realizada macroscopicamente, caso sejam visualizadas prolongações digitiformes (linguetas) ou envolvimento circunferencial da mucosa colunar que se desdobram cranialmente desde a JGE. No entanto, esse método pode apresentar falhas (MARU, 2009; SHAHEEN; RICHTER, 2009).

Existe uma semelhança histológica da metaplasia intestinal do esôfago distal e da região da cárdia (estômago proximal), sendo que uma amostra obtida na região próxima a junção gastresofágica pode ser na verdade tecido gástrico com metaplasia na cárdia (COAD; SHEPHERD, 2003; MARU, 2009; RICE; MENDELIN, GOLDBLUM, 2005). Isso ocorre já que esse último tecido pode conter células foveolares distendidas com uma configuração calciforme (células “pseudo-calciformes”) (CANTARELLI JUNIOR et al., 2009).

Histologicamente, o EB se caracteriza por uma forma incompleta de MI, a qual apresenta células calciformes e células colunares azuis, entretanto, ocasionalmente pode-se visualizar MI completa (COAD; SHEPHERD, 2003). As células calciformes se coram em Hematoxilina-Eosina (HE) e, por conterem mucinas ácidas, essas células também são detectadas com o uso da coloração AA no pH 2,5, o que não ocorre nas células “pseudo-calciformes” (produtoras de mucinas neutras) (CANTARELLI JUNIOR et al., 2009).

O uso de AA também permite identificar as células colunares azuis, presentes na superfície do epitélio no EB, e diferenciá-las das células colunares gástricas que são negativas para coloração de AA por conterem mucinas neutras (CANTARELLI JUNIOR et al., 2009; RICE; MENDELIN; GOLDBLUM, 2005).

No caso de análise de biópsia com metaplasia intestinal, é importante identificar estruturas de origem esofágica na submucosa como glândulas esofágicas formadas por células cúbicas, em forma de ácinos (profundas e de difícil visualização) e seus ductos tortuosos; ou metaplasia intestinal associada a glândulas híbridas subjacentes à mucosa escamosa (COAD; SHEPHERD, 2003; MARU, 2009; TIRADO, 2009).

Outra forma estudada para discernir EB de metaplasia intestinal da cárdia seria através de análises imunoistoquímicas da expressão de citoqueratina 7 (CK7) e 20 (CK20), proteínas estruturais constituintes dos filamentos intermediários os quais estão presentes no citoesqueleto de células epiteliais (CANTARELLI JUNIOR et al., 2009; MARU, 2009).

Enquanto a CK7 não se expressa usualmente no epitélio do trato gastrointestinal, a CK20 é um marcador de diferenciação intestinal e está limitado geralmente ao epitélio intestinal e ao epitélio gástrico foveolar (CANTARELLI JUNIOR et al., 2009; TIRADO, 2009).

Existem padrões distintos de expressão de CK7 e CK20 no EB e na metaplasia intestinal da cárdia, identificados por Ormsby e outros (1999). No EB, existe uma reatividade de CK7 no epitélio de superfície e nas glândulas superficiais e profundas, e expressão de CK20 limitada ao epitélio de superfície e glândulas superficiais. O padrão gástrico mostra-se distinto em relação a CK7 por essa encontrar-se ausente ou desigual, e em relação a CK20 que está expresso no epitélio de superfície e nas glândulas tanto superficiais quanto profundas (ORMSBY et al., 1999; CANTARELLI JUNIOR et al., 2009; COAD; SHEPHERD, 2003; MARU, 2009; TIRADO, 2009; RODRIGUES, 2004).

Um estudo realizado por Cantarelli Junior e outros (2009) demonstrou que tanto as células calciformes quanto as células colunares azuis apresentam padrões de expressão imunohistoquímicos semelhantes para CK7 e CK20. Explica-se esse fato pela relação que esses dois tipos celulares apresentam.

## 2.4 Displasia e adenocarcinoma

Após a identificação na biópsia de células características do EB, é importante determinar se há ou não a presença de displasia ou neoplasia (RODRIGUES, 2004).

Caso haja uma progressão do EB, acredita-se que essa ocorra através de uma sequência de mudanças celulares: doença não displásica, displasia (baixo e alto grau) e ACE (SCHMIDT, 2005; SHAHEEN; RICHTER, 2009; VOLKWEIS; GURSKI, 2008). A extensão do EB tem uma associação íntima com a probabilidade de se identificar displasia e progredir para adenocarcinoma (MARU, 2009; VALENCIA, 2006).

O conceito de displasia, ou neoplasia intraepitelial, consiste num diagnóstico histológico baseado na observação de alterações citológicas e morfológicas, e representa alterações do tipo pré-malignas as quais não ultrapassam a membrana basal (LOPES et al., 2004; RICE; MENDELIN; GOLDBLUM, 2005; RODRIGUES, 2004). Logo, o risco de malignidade de uma célula está associado à presença de displasia (MELO; LIMA; NOGUEIRA, 2007).

As alterações citológicas importantes no diagnóstico e classificação da displasia incluem: depleção de mucinas, perda das células calciformes, perda da polaridade nuclear, nucleomegalia, aumento na razão núcleo/citoplasma, irregularidade da

membrana nuclear, hipercromasia nuclear, múltiplos nucléolos e mitoses atípicas (MARU, 2009).

Em relação às glândulas, uma alteração discreta da sua estrutura pode ser identificada pela aglomeração de glândulas de aspecto normal. Se, entretanto, as glândulas aglomeradas apresentarem tamanhos e formas diversificados, ramificações e arranjos cribiformes, há uma alteração arquitetônica alta (RODRIGUES, 2004).

Montgomery e outros (2001) revisaram os critérios histopatológicos na caracterização da displasia, classificando-a em Alto e Baixo grau. Esses estão descritos abaixo.

Na displasia de baixo grau (DBG), as células apresentam núcleos de tamanho aumentado (alargados e alongados), hipercromáticos, confinados à metade basal do citoplasma celular, com contornos irregulares; aumento da razão núcleo/citoplasma e manutenção da polaridade nuclear. Além disso, há uma diminuição no número de células calciformes e da mucina no ápice celular, leve aglomeração glandular e outras anormalidades discretas como atrofia, dilatação e ramificações (BELLIZZI; ODZE, 2010; LOPES et al., 2004; MONTGOMERY et al., 2001; RICE; MENDELIN; GOLDBLUM, 2005; RODRIGUES, 2004).

A displasia de alto grau (DAG), por outro lado, possui características de alto grau de alterações citológicas e/ou arquitetônicas. Apresenta células com perda da polaridade nuclear, ausência de uma relação entre os núcleos consistente, nucléolos múltiplos e mais hipercromáticos, e figuras mitóticas atípicas na superfície. As glândulas apresentam sua arquitetura distorcida de forma marcante, ramificações de criptas, arranjos cribiformes e superfície mucosa viliforme. Ainda, células calciformes não estão presentes (BELLIZZI; ODZE, 2010; LOPES et al., 2004; MARU, 2009; MONTGOMERY et al., 2001; RICE; MENDELIN; GOLDBLUM, 2005; RODRIGUES, 2004).

A diferenciação entre DAG e ACE constitui uma tarefa complicada e de extrema importância no estudo do EB (RICE; MENDELIN; GOLDBLUM, 2005). Maru (2009) discutiu algumas características morfológicas que quando presentes são favoráveis ao carcinoma intramucoso sobre o a DAG. São elas: 1) proliferação glandular confluyente com arranjo consecutivo se expandindo e substituindo a lâmina própria; 2) glândulas altamente displásicas aleatoriamente dispostas em lâmina própria ou MM; 3) infiltração de uma única célula ou glândulas incompletas em uma biópsia não ulcerada e bem orientada; 4) necrose no lúmen glandular; 5) ulceração e estroma desmoplásico verdadeiro, indicando

fortemente a invasão da submucosa; 6) maturação reversa.

Pode-se subdividir o ACE em intramucoso e invasivo. Uma neoplasia que ultrapassa a membrana basal e consegue infiltrar a lâmina própria ou a MM, mas fica contida nesses locais, não invadindo a submucosa, pode ser definida como intramucosa. A invasão pode ser identificada como células únicas em vários focos diversos, pequenos grupos de glândulas abortadas com margens infiltrativas, glândulas anguladas ou um padrão glandular sem-fim. No entanto, existe uma dificuldade na inspeção completa da membrana basal a fim de detectar essa invasão, pois a membrana é uma estrutura pouco firme (RICE; MENDELIN; GOLDBLUM, 2005).

O ACE invasivo traduz uma infiltração do tumor na submucosa ou outras demais camadas profundas, sendo que o aprofundamento da invasão aumenta os riscos de metástases em linfonodos (BELLIZZI; ODZE, 2010).

### 3 DISCUSSÃO

Atualmente, o consenso que define o EB é a presença de epitélio colunar especializado que contém células calciformes (metaplasia intestinal). Trata-se, portanto, de uma definição histológica, visto que métodos endoscópicos não permitem a identificação das células calciformes (RODRIGUES, 2004).

Apesar de esse o consenso atual, esse critério já deixou de ser aceito por alguns a fim de diminuir o número de pacientes subdiagnosticados (pacientes cujas amostras não apresentavam células calciformes, mesmo quando presentes).

Por serem totalmente diferenciadas e não apresentarem capacidade proliferativa, as células calciformes não poderiam ser consideradas células de origem do adenocarcinoma (BELLIZZI; ODZE, 2010). Entretanto, alguns estudos identificaram uma presença constante de metaplasia intestinal (com células calciformes) em biópsias de ACE, concluindo que existiria uma relação entre esse tipo de tecido e a predisposição a malignidade (BOOTH; THOMPSON, 2012).

Além disso, enquanto muitos autores consideram a presença de metaplasia intestinal uma condição essencial para o diagnóstico (DOMINGOS, 2011; RICE; MENDELIN; GOLDBLUM, 2005), outros questionam se haveria um potencial maligno no epitélio cárdico, de forma que deveriam acrescentá-lo à definição de EB (BELLIZZI; ODZE, 2010; SPECHLER, 2011).

Além das células calciformes, o EB também apresenta células colunares azuis. Diversos autores acreditam que essas células colunares azuis

representam um tipo celular intermediário entre o epitélio colunar gástrico e as células calciformes. Se esse for o caso, deve-se avaliar a possibilidade de risco aumentado para câncer que pode ser gerado pela presença dessas células e se com a identificação das mesmas poderia ser considerado o diagnóstico de EB (CANTARELLI JUNIOR et al., 2009)

Um estudo realizado por Cantarelli Junior e outros (2009) demonstrou que tanto as células calciformes quanto as células colunares azuis apresentam padrões de expressão imunoistoquímicos semelhantes para CK7 e CK20. Esse fato está de acordo com a relação que esses dois tipos celulares apresentam e tem extrema importância, pois sugere um possível papel das células colunares azuis na diferenciação das células calciformes e na patogênese do ACE. A partir disso, torna-se imprescindível um estudo mais aprofundado nesse assunto.

Somado a isso, está o fato de que as células colunares azuis apresentam uma prevalência maior no epitélio superficial da JGE e do esôfago na porção distal quando comparada às células calciformes. Mesmo assim, é discutível se sua identificação na ausência de células calciformes poderia estabelecer diagnóstico de EB (CANTARELLI JUNIOR et al., 2009).

Em relação à classificação da displasia, após revisão da literatura, percebe-se que uma distinção perfeita entre DBG e DAG não é possível, pois não existem estudos determinando o ponto em que uma se transforma em outra, além de existirem alguns tipos de displasia que não seguem os passos previamente citados, dificultando sua identificação (BELLIZZI; ODZE, 2010; SPECHLER, 2011).

### 4 CONCLUSÃO

Atualmente diversos estudos obtiveram conclusões controversas a respeito da relação entre células calciformes, células colunares azuis e o risco de displasia e adenocarcinoma.

A questão levantada é se há necessidade de identificar células calciformes para definir um epitélio colunar metaplásico como EB, já que existem estudos que apontam um risco de malignidade associado às células colunares não calciformes.

Caso fosse alterada a definição de EB e acrescidas a ela as células colunares não calciformes, assim incluindo todos os casos de metaplasia colunar do esôfago, o número de casos identificados como EB aumentariam de forma extrema. O impacto econômico gerado por essa ação seria elevado, sobrecarregando os recursos de saúde e aumentando sobremaneira os custos devido à necessidade de acompanhar esses pacientes.

Como não há um consenso sobre esse assunto, parece apropriado não estender esse conceito de EB enquanto não se obtém dados que comprovem um risco aumentado de ACE nas células colunares não calcificiformes.

Visto que há controvérsias na definição do EB, as quais só serão sanadas com pesquisas mais aprofundadas, recomenda-se que durante a análise da biópsia seja feita uma análise rigorosa do tipo de

epitélio colunar existente e se há ou não presença da MI. Como visto anteriormente, esta pode ser identificada através da coloração HE ou através do uso de AA/PAS caso ainda persistam dúvidas.

Após identificado o EB, é de extrema importância que seja pesquisada displasia, através dos critérios de Montgomery (2001), e uma possível progressão para adenocarcinoma.

## Morphological criteria in Barrett's esophagus

### ABSTRACT

We define Barrett's esophagus (BE) when there is replacement of the squamous epithelium in the distal esophagus by metaplastic columnar epithelium with a predisposition to cancer development. The development of metaplasia in the BE appears to be an adaptation to the chronic inflammation of the mucosa tissue caused by the acidic pH in chronic gastroesophageal reflux, since the new epithelium offers a greater resistance to reflux. The Barrett's esophagus in Western countries is identified from endoscopic examination and subsequent histological confirmation. Furthermore, it should also be evaluated the presence of dysplastic or neoplastic cells. In this work we carried out a review and analysis of the literature published between the years 2003 to 2012. This study had as objective an updated review on this topic with focus on morphological criteria of Barrett's esophagus, metaplasia, dysplasia, esophageal adenocarcinoma (EAC), and a brief discussion of its pathogenesis. There is a controversy in the literature regarding the adoption of goblet cells as a cell type characteristic of the BE and the relationship between intestinal metaplasia and development of EAC. Since there is no consensus on this issue, it seems appropriate not to extend the concept of BE while not obtained data showing an increased risk of EAC in these cell types.

**Keywords:** Barrett esophagus. Metaplasia. Neoplasia. Dysplasia. Morphology. Goblet cells.

### REFERÊNCIAS

- BARBERA, M.; FITZGERALD, R. C. Cellular mechanisms of Barrett's esophagus development. **Surgical Oncology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 18, no. 3, p. 393-410, July 2009.
- BELLIZZI, A. M.; ODZE, R. D. Histopathology of Barrett's esophagus: a review for the practicing gastroenterologist. **Techniques in Gastrointestinal Endoscopy**, Philadelphia, v. 12, no. 2, p. 69-81, Apr. 2010.
- BIAN, Y. S. et al. p53 gene mutation and protein accumulation during neoplastic progression in Barrett's esophagus. **Modern Pathology**, Baltimore, v. 14, no. 5, p. 397-403, 2001.
- BODGER, K. et al. Detection of sulfated glycoproteins in intestinal metaplasia: a comparison of traditional mucin staining with immunohistochemistry for the sulfo-Lewis carbohydrate epitope. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 56, no. 9, p. 703-708, 2003.
- BOOTH, C. L.; THOMPSON, K. S. Barrett's esophagus: a review of diagnostic criteria, clinical surveillance practices and new developments. **Journal of Gastrointestinal Oncology**, Loma Linda, v. 3, no. 3, p. 232-242, 2012.
- CANTARELLI JUNIOR, J. C. et al. Immunoreactivity of cytokeratins 7 and 20 in goblet cells and columnar blue cells in patients with endoscopic evidence of Barrett's esophagus. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 46, n. 2, p. 127-131, 2009.
- CHAVES, P. et al. Non-goblet cell population of Barrett's esophagus: an immunohistochemical demonstration of intestinal differentiation. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 30, no. 11, p. 1291-1295, 1999.
- CHEN, Y. Y. et al. Significance of acid-mucin-positive nongoblet columnar cells in the distal esophagus and gastroesophageal junction. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 30, no. 12, p. 1488-1495, 1999.
- CHU, P. G.; WEISS, L. M. Keratin expression in human tissues and neoplasms. **Histopathology**, Oxford, v. 40, no. 5, p. 403-439, 2002.
- COAD, R. A.; SHEPHERD, N. A. Barrett's oesophagus: definition, diagnosis and pathogenesis. **Current Diagnostic Pathology**, Edinburgh, v. 9, no. 4, p. 218-227, Aug. 2003.
- DEMEESTER, S. R. et al. Cytokeratin and DAS-1 immunostaining reveal similarities among cardiac mucosa, CIM, and Barrett's esophagus. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 97, no. 10, p. 2514-2523, 2002.

- DEMEESTER, S. R.; DEMEESTER, T. R. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 231, no. 3, p. 303-321, 2000.
- DOMINGOS, T. A. **Avaliação comparativa do epitélio do esôfago de Barrett através da cápsula endoscópica do esôfago e endoscopia digestiva alta associada a cromoscopia com azul de metileno**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências) — Faculdade de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2011.
- EDWARDS, M. J. et al. The rationale for esophagectomy as the optimal therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 223, no. 5, p. 585-591, 1996.
- EL-ZIMATY, H. M. T.; GRAHAM, D. Y. Cytokeratin subsets for distinguishing Barrett's esophagus from intestinal metaplasia in the cardia using endoscopic biopsy specimens. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 96, no. 5 p. 1378-1382, 2001.
- FALK, G.W. Barrett's esophagus. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 122, no. 6, p. 1569-1591, 2002.
- FALLER, G. et al. Histopathological diagnosis of Barrett's mucosa and associated neoplasias: results of a consensus conference of the Working Group for Gastroenterological Pathology of the German Society for Pathology on 22 September 2001 in Erlangen. **Virchows Archiv**, Berlin, v. 443, no. 5, p. 597-601, 2003.
- FLÉJOU, J. F. Barrett's esophagus: from metaplasia to dysplasia and cancer. **Gut**, London, v. 54, p. i6-i12, 2005. Suppl. 1.
- GLICKMAN, J. N.; SHAHSAF AEI, A.; ODZE, R. D. Mucin core peptide expression can help differentiate Barrett's esophagus from intestinal metaplasia of the stomach. **The American Journal of Surgical Pathology**, New York, v. 27, no. 10, p. 1357-1365, 2003.
- JANKOWSKI, J. A. et al. Molecular evolution of the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. **The American Journal of Pathology**, New York, v. 154, no. 4, p. 965-973, 1999.
- JASS, J. R. Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 33, no. 9, p. 801-810, 1980.
- KRISHNADATH, K. K. et al. Biomarkers in Barrett esophagus. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, v. 76, no. 4, p. 438-446, 2001.
- LIMA, M. F. R. **Perfil fenotípico do epitélio colunar do esôfago distal e transição esofagogastrica em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico**. 2004. Dissertação (Mestrado em Patologia) — Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.
- LOPES, C. V. et al. Displasia no esôfago de Barrett : concordância intra e interobservador no diagnóstico histopatológico. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 79-83, 2004.
- MARU, D. M. Barrett's esophagus: diagnostic challenges and recent developments, **Annals of Diagnostic Pathology**, Philadelphia, v. 13, no. 3, p. 212-221, June 2009.
- MELO, F. H. C.; LIMA, M. F. R. de; NOGUEIRA, A. M. M. F. Expressão de sulfomucinas e de carboidratos de mucinas simples no esôfago de Barrett. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 2, p. 133-139, abr. 2007.
- MENKE-PLUYMERS, M. B. et al. Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett) esophagus. **The Rotterdam Esophageal Tumor Study Group. Cancer**, Philadelphia, v. 72, no. 4, p. 1155-1158, 1993.
- MONTGOMERY, E. et al. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a followup study based on 138 cases from a diagnostic variability study. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 32, no. 4, p. 379-388, 2001.
- MONTGOMERY, E. et al. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 32, no. 4, p. 368-378, Apr. 2001.
- MORALES, C. P.; SOUZA, R. F.; SPECHLER, S. J. Hallmarks of cancer progression in Barrett's oesophagus. **The Lancet**, London, v. 360, no. 9345, p. 1587-1589, 2002.
- ORMSBY, A. H. et al. Cytokeratin subsets can reliably distinguish Barrett's esophagus from intestinal metaplasia of the stomach. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 30, no. 3, p. 288-294, 1999.
- ORMSBY, A.H. Cytokeratin immunoreactivity patterns in the diagnosis of short-segment Barrett's esophagus. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 119, no. 3, p. 683-690, 2000.
- PHILLIPS, R. W.; FRIERSON, H. F.; MOSKALUK, C. A. Cdx2 as a marker of epithelial intestinal differentiation in the esophagus. **The American Journal of Surgical Pathology**, New York, v. 27, no. 11, p. 1442-1447, 2003.
- PIAZUELO, M. B. et al. Phenotypic differences between esophageal and gastric intestinal metaplasia. **Modern Pathology**, Baltimore, v. 17, no. 1, p. 62-74, 2004.
- REID, B. J. et al. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low- and highrisk patient subsets. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 95, no. 7, p. 1669-1676, 2000.
- REYNOLDS, J. C.; RAHIMI, P.; HIRSCHI, D. Barrett's esophagus: clinical characteristics. **Gastroenterology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 31, no. 2, p. 441-460, 2002.
- RICE, T. W.; MENDELIN, J. E.; GOLDBLUM, J. R. Barrett's Esophagus: Pathologic Considerations and Implications for Treatment. **Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery**, Philadelphia, v. 17, no. 4, p. 292-300, 2005.



- RODRIGUES, M. A. M. Esôfago de Barrett e displasia: critérios diagnósticos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 3, p. 185-191, 2004.
- RODRIGUES, L.G. M. et al. Metaplasia intestinal e carcinoma gástrico: correlação com os subtipos histológicos da neoplasia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 4, p. 279-286, 2001.
- RUGGE, M. et al. The phenotype of gastric mucosa coexisting with Barrett's oesophagus. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 54, no. 6, p. 456-460, 2001.
- SAMPLINER, R.E. The Practice Parameters Committee Of The American College of Gastroenterology. Update guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 103, no. 3, p. 788-797, 2002.
- SARBIA, M. et al. Distinction between intestinal metaplasia in the cardia and Barrett's esophagus: the role of histology and immunohistochemistry. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 35, no. 3, p. 371-376, 2004.
- SCHMIDT, M. K. **Expressão imunohistoquímica do C-MYC na sequência metaplasia-displasia-adenocarcinoma no esôfago**. 2005. Dissertação (Mestrado em Cirurgia) — Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.
- SHAHEEN, N. J.; RICHTER, J. E. Barrett's oesophagus. **The Lancet**, London, v. 373, no. 9666, p. 850-861, Mar. 2009.
- SHARMA, P. et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the prague C and M criteria. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 131, no. 5, p. 1392-1399, 2006.
- SHEARER, C. et al. Cytokeratin 7 and 20 expression in intestinal metaplasia of the distal oesophagus: relationship to gastroesophageal reflux disease. **Histopathology**, Oxford, v. 47, no. 3, p. 268-275, 2005.
- SKACEL, M. et al. p53 expression in low grade dysplasia in Barrett's esophagus: correlation with interobserver agreement and disease progression. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 97, no. 10, p. 2508-2513, 2002.
- SPECHLER, S. J. Barrett's Esophagus: Clinical Issues. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, Philadelphia, v. 21, no. 1, p. 1-7, Jan. 2011.
- TIRADO, M. del P. M. **Prevalencia de la metaplasia intestinal en la unión esofagogástrica**. Relación con el reflujo gastroesofágico y el Helicobacter pilory. 2009. Tesis (Doctorado en Medicina y Cirugía) — Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, 2009.
- VALLBÖHMER, D. et al. Survivin, a potential biomarker in the development of Barrett's adenocarcinoma. **Surgery**, St. Louis, v. 138, no. 4, p. 701-707, 2005.
- VALENCIA, W. H. Esôfago de Barrett: realmente se escuchan las alarmas? Aplicación de las normas del primer consenso colombiano de enfermedad por reflujo gastroesofágico. **Revista Universitas Médica**, Bogota, v. 47, n. 4, p. 364-373, 2006.
- VIETH, M. et al. Barrett's esophagus: practical issues for daily routine diagnosis. **Pathology, Research and Practice**, Stuttgart, v. 208, no. 5, p. 261-268, 2012.
- VOLKWEIS, B. S.; GURSKI, R. R. Esôfago de Barrett: aspectos fisiopatológicos e moleculares da sequência metaplasia-displasia-adenocarcinoma: artigo de revisão. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 2, p. 114-123, 2008.
- WANG, D. H.; SOUZA, R. F. Biology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, Philadelphia, v. 21, no. 1, p. 25-38, Jan. 2011.
- WARSON, C. et al. Barrett's esophagus is characterized by expression of gastric-type mucins (MUC5AC, MUC6) and TFF peptides (TFF1 and TFF2), but the risk of carcinoma development may be indicated by the intestinal-type mucin, MUC2. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 33, no. 6, p. 660-668, 2002.
- WESTON, A.P. et al. p53 protein overexpression in low grade dysplasia (LGD) in Barrett's esophagus: immunohistochemical marker predictive of progression. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 96, no. 5, p. 1355-1362, 2001.
- WIJNHOFEN, B. P.; TILANUS, H. W.; DINJENS, W. N. Molecular biology of Barrett's adenocarcinoma. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 233, no. 3, p. 322-337, 2001.

Enviado em //

Aprovado em //