

## Prevalência do Esôfago de Barrett em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta em hospital universitário - Natal - RN

Prevalence of Barrett's Esophagus in patients undergoing to upper gastrointestinal endoscopy at university hospital in Natal-RN

PEDRO HENRIQUE ALCÂNTARA DA SILVA,<sup>1</sup> FELIPE AUGUSTO LEITE FERNANDES,<sup>2</sup> KARLA RENALY SILVA PONTES,<sup>3</sup> MARÍLIA KARINE MEDEIROS DE ARAÚJO,<sup>4</sup> DYEGO LEANDRO BEZERRA DE SOUZA,<sup>5</sup> LUCIANNA PEREIRA DA MOTTA PIRES CORREIA<sup>6</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O diagnóstico de Esôfago de Barrett (EB) é feito através da observação de achados endoscópicos sugestivos em paciente com fatores de risco e confirmado pela histopatologia através da presença de metaplasia intestinal. Poucos são os estudos que avaliam a prevalência do EB na literatura científica regional e nacional. **Objetivos:** Determinar a prevalência de EB e sua associação com idade, sexo e presença de hérnia de hiato em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta atendidos em um Hospital Universitário em Natal-RN. **Métodos:** Estudo retrospectivo através da análise de 1.498 laudos endoscópicos com achados sugestivos de EB e seus respectivos resultados histopatológicos de procedimentos realizados no período de agosto de 2012 a janeiro de 2013. **Resultados:** Em setenta e oito procedimentos foram observados achados endoscópicos sugestivos de EB. Apenas 17 procedimentos tiveram diagnóstico confirmado pela biópsia (prevalência de 1,34%). Trinta e cinco pacientes possuíam mais de 50 anos de idade e destes, 13 eram do sexo masculino. Não se observou significância estatística entre suspeita diagnóstica e confirmação histopatológica entre os sexos ( $p=0,11$ ) ou entre os grupos etários ( $p=0,41$ ). **Conclusão:** A prevalência do EB no presente estudo foi semelhante à descrita na literatura. Não foi observada

associação entre EB e sexo, idade ou presença ou ausência de hérnia hiatal, destacando a importância de se pesquisar esta complicação da DRGE não apenas nas populações classicamente descritas como de risco.

**Unitermos:** Esôfago de Barrett, Endoscopia Digestiva Alta, Metaplasia Intestinal.

### Summary

**Background:** Barrett's esophagus diagnosis is made by observing suggestive endoscopic findings in patients with risk factors and confirmed by histopathology by the presence of intestinal metaplasia. Few studies have evaluated the prevalence of BE in regional and national scientific literature. **Goals:** Determining the prevalence of Barrett's esophagus and its association with sex, age and presence of hiatal hernia in patients under going upper gastrointestinal endoscopy seen at University Hospital in Natal-RN. **Methods:** We conducted a retrospective analysis of 1498 endoscopic reports with suggestive findings of BE and their histopathological results performed from august 2012 to january 2013. **Results:** Seventy eight procedures had endoscopic findings suggestive of BE. The diagnosis was confirmed by biopsy in only 17 procedures (prevalence of 1.34%). Thirty-five patients

1. Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). 2. Graduando do Curso de Medicina da UFRN. 3. Graduando do Curso de Medicina da UFRN. 4. Graduando do Curso de Medicina da UFRN. 5. Professor da UFRN - Departamento de Saúde Coletiva. 6. Professora Adjunta do Departamento de Medicina Integrada da UFRN. **Endereço para correspondência:** Profa. Luciana Pereira da Motta Pires Correia - Departamento de Medicina Integrada - Hospital Universitário Onofre Lopes - Av. Nilo Peçanha, 620 - Petrópolis - CEP 59012-300 - Natal-RN /e-mail: lp\_correia@yahoo.com.br **Recebido em:** 27/12/2014. **Aprovado em:** 05/03/2015.

had more than 50 years of age and of these, 13 were male. No statistical significance between the suspected diagnosis and histopathology between genders ( $p = 0.11$ ) or between age groups ( $p = 0.41$ ) was observed. **Conclusion:** The prevalence of BE in this study was similar to that described in the literature. It was not observed in this analysis the association between BE and gender, age or the presence or absence of hiatal hernia, highlighting the importance of not just searching in populations classically described as risk.

**Keywords:** Barrett's Esophagus, Upper Gastrointestinal Endoscopy, Intestinal Metaplasia.

## INTRODUÇÃO

O Esôfago de Barrett (EB) é uma complicação pré-maligna associada à Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) e se define, de acordo com o American College of Gastroenterology, como presença de epitélio colunar em esôfago distal, cujas biópsias confirmem a presença de metaplasia intestinal<sup>1</sup>. Alguns fatores de riscos estão associados com a presença de EB, incluindo idade acima de 50 anos, sexo masculino, etnia caucasiana, tabagismo, presença de hérnia hiatal, obesidade e a ausência de infecção por *Helicobacter pylori*.<sup>3,8</sup> A prevalência de EB é variável entre os continentes, sendo mais baixa na Ásia, grande parte da África e América do Sul.<sup>3</sup>

Em estudos feitos com populações consideradas de alto risco, observou-se uma prevalência variando entre 5 e 15% em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta (EDA). Nos indivíduos com esofagite erosiva, a prevalência estimada foi de 2% a 8%.<sup>3,6,7</sup> Nos pacientes com sintomas de DRGE, foi encontrado EB em 13,2% dos casos.

Apesar dessa clara definição, alguns estudos demonstram que o diagnóstico de EB baseado nesta definição é, na verdade, bastante difícil na prática clínica<sup>14</sup>, haja vista as notáveis discrepâncias entre achados endoscópicos e o diagnóstico histopatológico devido à distribuição focal da metaplasia intestinal.<sup>15</sup> Em 1999, Eloubeidi e Provenzale<sup>16</sup> relataram os resultados de um estudo retrospectivo de pacientes que se submeteram à EDA por suspeita de EB.

Foram realizadas biópsias em 146 pacientes com suspeita de EB de segmento curto ou EB de seguimento longo. EB foi confirmado histologicamente em apenas 25% dos pacientes com suspeita de EB de seguimento curto comparado a 55% daqueles com suspeita em seguimento longo. Em 2001, Padda e Ramirez<sup>17</sup> observaram em 248 casos suspeitos de EB que, em 38,4%, houve confirmação no histopatológico para EB de seguimento curto contra 75% para EB de seguimento longo.

Diante desse contexto, objetiva-se determinar a prevalência desta complicação, o percentual de correlação entre o diagnóstico histopatológico e os achados endoscópicos sugestivos de EB, e fatores de risco associados, como idade, sexo e presença de hérnia de hiato em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta em Hospital Universitário na cidade de Natal-RN.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de associação em estudo transversal, com objetivo principal de identificar pacientes com suspeita endoscópica de Esôfago de Barrett, e correlacionar tais achados com os respectivos resultados das biópsias realizadas para confirmação diagnóstica, sendo considerados para análise todos os exames eletivos realizados no período de agosto de 2012 a agosto de 2013.

Os critérios de inclusão foram: indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos; laudo endoscópico com descrição de alterações esofágicas sugestivas para Esôfago de Barrett e que realizaram biópsias destes achados endoscópicos positivos durante a EDA; e procedimentos que apresentavam laudo histopatológico disponível.

Foram considerados os seguintes achados endoscópicos como sugestivos de Esôfago de Barrett: descrição da presença de epitélio colunar com mucosa de coloração salmão em esôfago distal; ou sugestivo de epitelação colunar no esôfago distal; ou presença de ilhota de epitélio colunar em terço distal do esôfago; ou projeção de epitélio colunar em terço distal do esôfago.

Foram considerados exames positivos para Esôfago de Barrett aqueles com EDA sugestiva e exame histopatológico evidenciando presença de metaplasia intestinal com células calciformes, identificadas a partir da coloração de lâminas com hematoxilina-eosina e/ou Alcian blue.

Foram considerados critérios para exclusão do estudo: idade menor que 18 anos; ausência de alterações endoscópicas sugestivas de Esôfago de Barrett; laudos de EDA com informações incompletas ou imprecisas; procedimentos nos quais não foram realizadas biópsias das alterações esofágicas encontradas ou naqueles em que não foi possível resgatar o laudo histopatológico; pacientes já submetidos previamente a tratamento específico (cirúrgico ou endoscópico) para Esôfago de Barrett. As variáveis avaliadas foram: idade, sexo, presença ou não de hérnia hiatal, presença de displasia (baixo ou alto grau) na descrição histopatológica, presença ou ausência de esofagite erosiva.

Estas receberam um tratamento quantitativo feito através do programa Statistical Package for The Social Sciences (SPSS versão 14.0). As variáveis foram submetidas aos testes de quiquadrado (X<sup>2</sup>-test) e de Fisher.

Todos os testes para p<0,05 foram considerados como significantes. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

## RESULTADOS

Foram realizados 1.498 procedimentos de EDA no período de agosto 2012 a agosto de 2013. Destes, 90 exames (6,0%) apresentaram alterações endoscópicas sugestivas de EB. Entre estes 90 procedimentos, 12 foram excluídos do estudo: 10 por não apresentarem o laudo histopatológico em seus prontuários, 1 por apresentar resultado indeterminado à biópsia e 1 por apresentar descrição duvidosa à EDA. Foram incluídos para análise, portanto, 78 procedimentos (Figura 1).

A maioria dos pacientes que apresentaram exames com achados sugestivos de EB (62,81%) foi representada por pacientes do sexo feminino. A mediana de idade foi de 47,7 ±13,6 anos. Trinta e cinco pacientes (44,87%) possuíam mais de 50 anos de idade e destes, 13 (16,66%) eram do sexo masculino (Tabela 1).

Apenas 17 procedimentos (21,78%) com achados endoscópicos sugestivos para EB confirmaram este diagnóstico através do histopatológico, obtendo-se prevalência de 1,34% (Figura 1). Nove

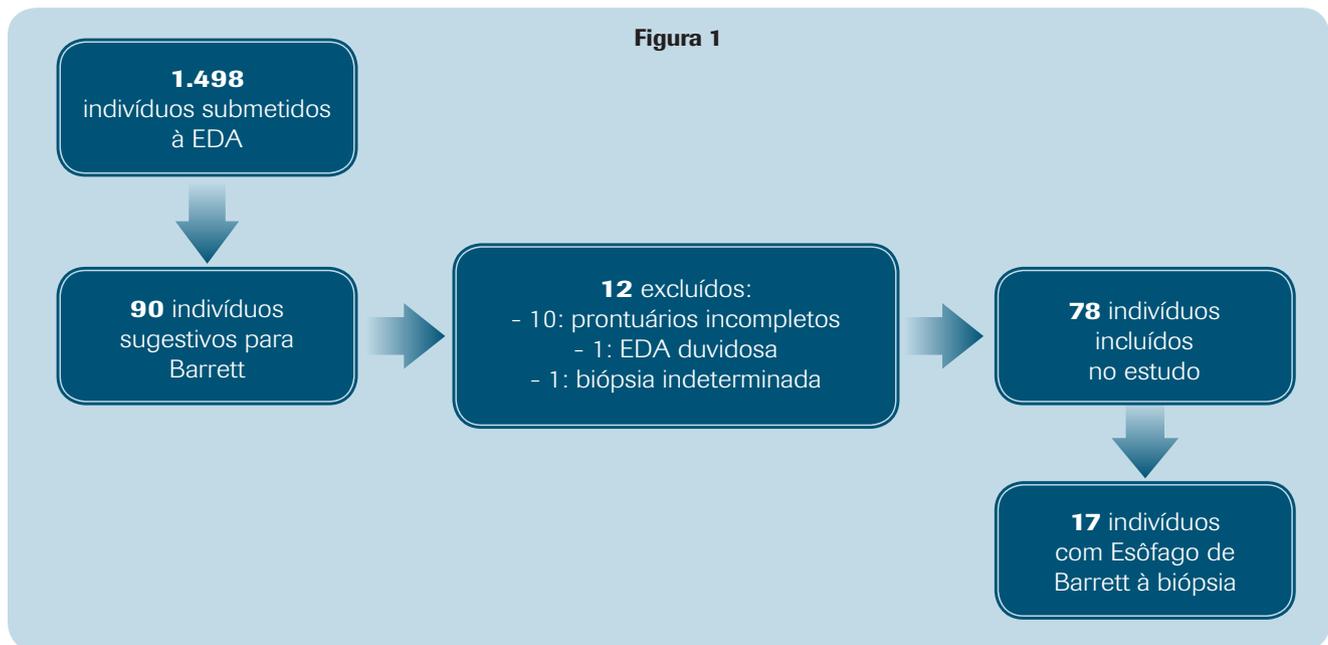
**Tabela 1. Características dos indivíduos com procedimentos de EDA sugestivos de EB agrupados por idade e sexo.**

Sexo	Idade		Total (%)
	> 50 anos	< 50 anos	
Masculino	13 (16,66%)	16 (20,51%)	29 (37,17%)
Feminino	22 (28,20%)	27 (34,61%)	49 (62,81%)
Total	35 (44,87%)	43 (55,12%)	78 (100%)

destes indivíduos com EB confirmado eram do sexo masculino (52,94%) e 47,05% apresentavam idade abaixo dos 50 anos. Não se observou significância estatística entre a suspeita diagnóstica e a confirmação histopatológica entre os sexos (p= 0,11) ou entre os grupos etários (p= 0,41).

Apenas três pacientes (17,64%) daqueles com diagnóstico confirmado de EB apresentavam hérnia de hiato concomitante, não havendo significância estatística entre estas variáveis. (p= 0,35).

Não foi encontrada nenhum grau de displasia nas lâminas examinadas, bem como nenhuma complicação relacionada à DRGE e associada ao EB (estenose esofágica ou úlcera péptica).



## DISCUSSÃO

O Esôfago de Barrett é uma mudança metaplásica do epitélio de revestimento da mucosa esofágica, na qual o epitélio escamoso normal é substituído por um epitélio especializado ou epitélio colunar intestinal. É considerada uma complicação da DRGE e uma lesão precursora do adenocarcinoma de esôfago.<sup>18,19</sup>

Os fatores de riscos associados à presença de EB são sexo, IMC elevado, presença de hérnia de hiato, esofagite, idade avançada, etnia, tabagismo, hábitos alimentares.

É considerado como grupo de alto risco aquele formado por homens brancos, com idade acima de 50 anos, portadores crônicos de DRGE e que buscam atenção médica<sup>18,20,23</sup>.

O diagnóstico de Barrett deve satisfazer dois critérios: a) achado endoscópico de epitélio colunar com mucosa de coloração vermelho rósea no esôfago distal<sup>6, 8,13</sup>; b) metaplasia intestinal ou presença de células caliciformes no exame histopatológico<sup>18</sup>. Todavia, a correlação histopatológica e endoscópica em pacientes com achados sugestivos de EB na EDA tem apresentado taxas variáveis de positividade em diversos estudos.

Wang *et al*<sup>4</sup>, em 2.511 casos de suspeita de EB à endoscopia, encontraram que o diagnóstico foi confirmado por exame histopatológico em 1.215 (48,4%). Quando os casos foram examinados por sexo, o masculino mostrou maior percentual de confirmação do que o feminino (53,6% vs 34,4%).

Johansson *et al*<sup>20</sup>, de forma semelhante, encontraram que a concordância global entre endoscopia e histologia sobre a presença ou ausência de mucosa colunar acima da junção esofagogástrica foi de 74%, e houve correlação entre a avaliação endoscópica e o achado de metaplasia intestinal na biópsia em 86% dos casos estudados.

O presente estudo demonstra que, de modo geral, não há significância estatística entre a suspeita observada à endoscopia e o resultado do exame histopatológico, bem como não observamos significância para sexo e idade.

Apesar disso, ainda se verifica um maior percentual nos indivíduos acima de 50 anos de idade (em ambos os sexos) e nos homens (independentemente da idade), consoante com a literatura supracitada.

Destarte, para as diferenças observadas em nossos resultados, deve-se considerar as características da amostra no que tange à etnia, padrão alimentar e à confiabilidade do diagnóstico histopatológico, fatores que podem influenciar a prevalência de EB em uma determinada população<sup>18,24-27</sup>.

Estudos sugerem que há uma substancial diferença na frequência dos sintomas de DRGE e suas complicações entre os diferentes grupos étnicos<sup>25,28</sup>. A prevalência de EB entre os indivíduos que se submetem à EDA é elevada em indivíduos brancos e considerada intermediária em indivíduos hispânicos e nativos americanos. Na África do Sul, indivíduos negros têm menor prevalência de Barrett. Da mesma forma, observa-se uma menor prevalência em asiáticos. Esse padrão étnico é bastante similar ao encontrado em estudos epidemiológicos para adenocarcinoma esofágico.<sup>25, 28, 29</sup>

No Brasil, a DRGE apresenta características semelhantes às dos países ocidentais, com prevalência na população geral entre 20-30%<sup>30</sup>. No entanto, o predomínio de EB varia entre os estados brasileiros. No estado de São Paulo (SP), região Sudeste do país, observou-se uma prevalência de 18,8% entre pacientes com sintomas de DRGE. No Rio Grande do Sul, região sul do país, 2,5% dos indivíduos foram diagnosticados com Barrett dentro de uma população de 1.276 indivíduos submetidos à EDA<sup>31</sup>.

Estas diferenças podem ser explicadas devido à forte miscigenação da população brasileira e a diferença entre as regiões. A maioria dos estudos brasileiros foi conduzida nas regiões Sul e Sudeste, nas quais as características étnicas se assemelham aos caucasianos europeus e norte-americanos, logo a prevalência e a correlação dos achados são semelhantes. No Nordeste, região onde este estudo foi realizado, a população exibe outras características, sendo considerada a região com maior população de afrodescendentes<sup>32</sup>, podendo justificar a taxa de 1,34% de indivíduos com BE obtida no presente estudo com relação às observadas no Brasil e no mundo.

Um fator que pode contribuir em potencial para as variações étnicas na frequência de DRGE é o padrão alimentar observado nas diferentes culturas. É sabido que alguns padrões de dieta podem predispor à DRGE e suas sequelas tanto na população com sintomas de DRGE quanto na população geral<sup>24, 28</sup>.

Indivíduos com padrão dietético com alto teor de frutas, vegetais e peixes não fritos apresentam um risco substancialmente menor de desenvolverem EB. A associação inversa é observada naqueles que aderem à chamada dieta ocidental, caracterizada por ser rica em alimentos do tipo fast food e carnes vermelhas, uma vez que a gordura inibe o esvaziamento gástrico, aumentando o tempo de exposição ácida no esôfago<sup>24, 28, 33, 34</sup>.

O padrão alimentar predominante nas regiões Nordeste e Sudeste do país é conhecido como Padrão Brasileiro e se caracteriza por uma dieta composta de açúcar, pão branco, café, manteiga ou margarina, arroz e feijão<sup>35</sup>. Está associado a habitantes com baixas renda ou posição social<sup>35</sup>, sendo, também, considerado fator protetor para sobrepeso e obesidade<sup>36</sup>. Observa-

mos que nele há carência de determinados tipos de alimentos pertencentes a padrões alimentares considerados de riscos para o desenvolvimento de DRGE e conseqüentemente de EB, podendo justificar a baixa prevalência encontrada neste estudo.

No entanto, estudos futuros evidenciando estes aspectos devem ser desenvolvidos para que esta relação seja melhor determinada, uma vez que observa-se tendência no aumento da obesidade nos indivíduos de baixa renda e no Nordeste Brasileiro<sup>37,38</sup>.

Etnia e padrão alimentar não configuraram como variáveis de nosso estudo. No entanto, consideramos o nosso espaço amostral representativo dos pacientes que procuram os ambulatórios deste serviço especializado universitário em Natal, com queixas compatíveis com o diagnóstico clínico de DRGE, que são rotineiramente encaminhados para realização de EDA. Em nosso Serviço, lidamos com uma população predominantemente de baixa renda e, em sua maioria, com hábitos alimentares precários, tendo como alimentos bases o feijão, o arroz e algum tipo de proteína (carne vermelha ou não).

Outro ponto que merece destaque é a confiabilidade do diagnóstico histopatológico. A concordância entre os patologistas sobre o grau de displasia é geralmente baixa a moderada (=0,2–0,6). Grande parte desta dificuldade se deve à pequena quantidade de amostras disponíveis para revisão, falta de critérios delimitando os diferentes graus de displasia e a dificuldade de graduá-la em pacientes com esofagite concomitante, fato que ocorre com frequência em pacientes com sintomas crônicos de DRGE.<sup>18</sup>

Em nosso Serviço, por ser um estabelecimento de ensino, cada lâmina é revisada por um segundo patologista e, caso haja discordância, um terceiro é chamado. Dessa forma, o diagnóstico tende a ser mais próximo da realidade, diminuindo a quantidade de casos falso-positivos e/ou duvidosos. Este fato pode ter contribuído também para a obtenção de um número de diagnósticos relativamente baixo na população estudada.

Uma parcela considerável dos pacientes com doença de refluxo gastroesofágico e que apresenta, como complicação, o Esôfago de Barrett possui hérnia de hiato concomitantemente associada, o que se justifica pelo acréscimo na exposição do esôfago distal ao ácido em decorrência da hérnia<sup>39</sup>. Andrici *et al.*<sup>40</sup> demonstraram que a hérnia de hiato comumente se associa a um risco aumentado de Esôfago de Barrett de qualquer comprimento de segmento, em especial o Esôfago de Barrett de segmento longo. O mecanismo da associação entre hérnia hiatal e EB se explica, em parte, pelo deslocamento cranial do esfíncter esofágico inferior, gerando perda do componente

diafragmático e redução na pressão basal<sup>41</sup>. Estudo recente também demonstrou que pacientes com hérnia hiatal apresentam maior distensibilidade da junção esofagogástrica com pressão de abertura menor e comprimento em média 23% menor que indivíduos normais, justificando a maior intensidade de refluxo observada nestes pacientes<sup>42</sup>.

Outro mecanismo descrito em pacientes com hérnia hiatal seria o maior número de relaxamentos transitórios do EIE em resposta à distensão do fundo gástrico quando comparados a pacientes com DRGE sem hérnia e controles.<sup>43</sup> Apesar do embasamento da existência de evidências científicas a respeito da hérnia hiatal enquanto um fator relevante na gênese do EB, em nosso estudo não foi evidenciada significância estatística entre a referida associação, apresentando-se como eventos independentes.

A DRGE pode estar associada a complicações como sangramentos, estenoses e Esôfago de Barrett, o qual está associado ao câncer de esôfago.<sup>47</sup> No entanto, resultados de estudos de base populacional demonstram que essas complicações são incomuns.<sup>47</sup> Em nosso estudo, não encontramos presença de estenoses ou sangramentos à endoscopia, bem como presença de displasia nas lâminas avaliadas.

Apesar de não terem sido encontradas as correlações clássicas da literatura, este estudo demonstra dois aspectos importantes: primeiro, é preciso seguir protocolos de investigação baseados em estudos populacionais locais pois cada região tem sua característica epidemiológica. Segundo, é importante realizar mais estudos como este no Estado, pois houve indícios de que não são só aqueles indivíduos classicamente incluídos no “grupo de risco” que apresentaram o diagnóstico confirmado.

A suspeita deve existir independentemente da característica sexo ou da idade. O antecedente de DRGE e o achado endoscópico sugestivo devem levantar a possibilidade do diagnóstico de EB, devendo se realizar biópsias para sua confirmação.

## CONCLUSÃO

O EB é condição pré-maligna associada à DRGE, podendo evoluir para adenocarcinoma do esôfago. A investigação endoscópica desta condição é essencial, pois modifica a conduta terapêutica e pode alterar o prognóstico daqueles pacientes que têm seu diagnóstico confirmado.

Este estudo mostrou que não houve predileção por sexo, idade ou presença ou ausência de hérnia hiatal, destacando a

importância de não se pesquisar apenas nas populações classicamente descritas como de risco. A suspeita endoscópica é essencial para a confirmação deste achado, devendo sempre haver boa relação entre clínico, endoscopista e patologista, buscando melhorar a acurácia diagnóstica e reduzindo riscos para o paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):788-97.
2. Oh DS, DeMeester SR. Pathophysiology and treatment of Barrett's esophagus. *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16(30):3762-72.
3. Falk GW, Jacobson BC, Riddell RH, Rubenstein JH, El-Zimaity H, Drewes AM, et al. Barrett's esophagus: prevalence-incidence and etiology-origins. Barrett's Esophagus: the 10th Oeso World Congress Proceedings. 2011;1232:1-17.
4. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: An endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005;129(6):1825-31.
5. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*. 2008;57(10):1354-9.
6. Digestiva SBdE. Projeto Diretrizes Esôfago de Barrett. Comissão de Diretrizes e Protocolos 2010.
7. Koop H. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2004;36(2):103-9.
8. Gashi Z, Shabani R, Haziri A. The histopathological correlation with clinical and endoscopic evidence in patients with Barrett's esophagus. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2013;47(1):93-.
9. Derakhshan MH, El-Omar E, Oien K, Gillen D, Fyfe V, Crabtree JE, et al. Gastric histology, serological markers and age as predictors of gastric acid secretion in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Journal of Clinical Pathology*. 2006;59(12):1293-9.
10. Elomar E, Penman I, Dorrian CA, Ardill JES, McColl Kel. Eradicating *Helicobacter-Pylori* Infection Lowers Gastrin Mediated Acid-Secretion By 2/3 In Patients With Duodenal-Ulcer. *Gut*. 1993;34(8):1060-5.
11. Wu JC-Y, Mui L-M, Cheung CM-Y, Chan Y, Sung JJ-Y. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 2007;132(3):883-9.
12. Reid BJ, Levine DS, Longton G, Blount PL, Rabinovitch PS. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: Baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets. *American Journal of Gastroenterology*. 2000;95(7):1669-76.
13. Csendes A, Smok G, Burdiles P, Quesada F, Huertas C, Rojas J, et al. Prevalence of Barrett's esophagus by endoscopy and histologic studies: a prospective evaluation of 306 control subjects and 376 patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Diseases of the Esophagus*. 2000;13(1):5-11.
14. Wang A, Mattek NC, Corless CL, Lieberman DA, Eisen GM. The value of traditional upper endoscopy as a diagnostic test for Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008;68(5):859-66.
15. Endlicher E, Rummele P, Beer S, Knuchel R, Rath H, Schlottmann K, et al. Barrett's esophagus: a discrepancy between macroscopic and histological diagnosis. *Endoscopy*. 2005;37(11):1131-5.
16. Eloubeidi MA, Provenzale D. Does this patient have Barrett's esophagus[quest] the utility of predicting Barrett's esophagus at the index endoscopy. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):937-43.
17. Padda S, Ramirez FC. Accuracy in the diagnosis of short-segment Barrett's esophagus: the role of endoscopic experience. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2001;54(5):605-8.
18. Shaheen NJ, Richter JE. Barrett's oesophagus. *Lancet*. 2009;373(9666):850-61.
19. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of Adenocarcinoma among Patients with Barrett's Esophagus. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(15):1375-83.
20. Johansson J, Hakansson H-O, Mellblom L, Kempas A, Granath F, Johansson K-E, et al. Diagnosing Barrett's oesophagus: factors related to agreement between endoscopy and histology. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2007;19(10):870-7.
21. Westhoff B, Brotze S, Weston A, McElhinney C, Mayo MS, Smith HJ, et al. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2005;61(2):226-31.
22. Conio M, Filiberti R, Bianchi S, Ferraris R, Marchi S, Ravelli P, et al. Risk factors for Barrett's esophagus: A case-control study. *International Journal of Cancer*. 2002;97(2):225-9.
23. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Hiatal hernia and acid reflux frequency predict presence and length of Barrett's Esophagus. *Digestive Diseases and Sciences*. 2002;47(2):256-64.
24. Kubo A, Levin TR, Block G, Rumore GJ, Quesenberry CP, Jr., Buffler P, et al. Dietary patterns and the risk of Barrett's esophagus. *American Journal of Epidemiology*. 2008;167(7):839-46.
25. Spechler SJ, Jain SK, Tendler DA, Parker RA. Racial differences in the frequency of symptoms and complications of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2002;16(10):1795-800.
26. El-Serag HB, Petersen NJ, Carter J, Graham DY, Richardson P, Genta RM, et al. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1692-9.
27. Sharma P, Wani S, Romero Y, Johnson D, Hamilton F. Racial and Geographic Issues in Gastroesophageal Reflux Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(11):2669-80.
28. Rajendra S, Kutty K, Karim N. Ethnic differences in the prevalence of endoscopic esophagitis and Barrett's esophagus: The long and short of it all. *Digestive Diseases and Sciences*. 2004;49(2):237-42.
29. Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009;24(5):729-35.
30. Caum LC, Bizinelli SL, Pisani JC, Amarantes HMBdS, Ioshii SO, Carmes ER. Metaplasia intestinal especializada de esôfago distal na doença do refluxo gastroesofágico: prevalência e aspectos clínico-epidemiológicos. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2003;40:220-6.
31. Freitas MCD, Moretzsohn LD, Coelho LGV. Prevalence of Barrett's esophagus in individuals without typical symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2008;45:46-9.
32. Campante FR, Crespo ARV, Leite PGG. Desigualdade salarial entre raças no mercado de trabalho urbano brasileiro: aspectos regionais. *Revista Brasileira de Economia*. 2004;58:185-210.
33. Bahmanyar S, Ye W. Dietary patterns and risk of squamous-cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus and adeno-

- carcinoma of the gastric cardia: a population-based case-control study in Sweden. *Nutrition & Cancer*. 2006;54(2):171-8.
34. De Ceglie A, Fisher DA, Filiberti R, Bianchi S, Conio M. Barrett's esophagus, esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: The role of diet. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2011;35(1):7-16.
  35. Olinto MT, Willett WC, Gigante DP, Victora CG. Sociodemographic and lifestyle characteristics in relation to dietary patterns among young Brazilian adults. *Public health nutrition*. 2011;14(1):150-9.
  36. Sichieri R, Castro JFG, Moura AS. Fatores associados ao padrão de consumo alimentar da população brasileira urbana. *Cadernos de Saúde Pública*. 2003;19:S47-S53.
  37. Batista Filho M, Miglioli TC, Santos MCd. Anthropometric normality in adults: the geographical and socio-economic paradox of the nutritional transition in Brazil. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 2007;7:487-93.
  38. Monteiro CA, Conde WL. A tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: Nordeste e Sudeste do Brasil, 1975-1989-1997. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 1999;43:186-94.
  39. Lee YY, McColl KEL. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2013;27(3):339-51.
  40. Andrici J, Tio M, Cox MR, Eslick GD. Hiatal hernia and the risk of Barrett's esophagus. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;28(3):415-31.
  41. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut*. 1999;44(4):476-82.
  42. Pandolfino JE, Shi GX, Curry J, Joehl RJ, Brasseur JG, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction distensibility: a factor contributing to sphincter incompetence. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2002;282(6):G1052-G8.
  43. Kahrilas PJ, Shi GX, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology*. 2000;118(4):688-95.
  44. Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, Schoenfeld P, Appelman H, Zhang M, et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(2):239-45.
  45. Fischbach LA, Graham DY, Kramer JR, Ruggie M, Verstovsek G, Parente P, et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(3):357-68.
  46. Ferrandez A, Benito R, Arenas J, Garcia-Gonzalez MA, Sopena F, Alcedo J, et al. CagA-positive *Helicobacter pylori* infection is not associated with decreased risk of Barrett's esophagus in a population with high *H. pylori* infection rate. *BMC gastroenterology*. 2006;6:7.
  47. Locke 3rd GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton 3rd LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1448-56.