

ESÔFAGO DE BARRETT: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

BARRETT'S ESOPHAGUS: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Marcelo Vinícius Pereira Silva ^{1*}; Elaine Timm ¹; Allan Martins De Oliveira ²; Elizeu Augusto de Freitas Júnior ³; Marlison Caldas Goncalves Pereira ⁴.

1. Centro Universitário São Lucas - UniSL, Medical Student. 2. Faculdade metropolitana UNNESA - União de ensino superior da Amazônia ocidental, Medical Student. 3. Fimca - Faculdade integrada Aparício Carvalho, Medical Student. 4. Instituto São Pellegrino, Médico especialista em Radioterapia pela Sociedade Brasileira de Radioterapia/ AMB, Orientador

*<mailto:marcelo.pesquisas.med@gmail.com>

Editor Associado: Maria Antônia Costa Cruz Akabane

RESUMO

INTRODUÇÃO: A condição conhecida como esôfago de Barrett (EB) se manifesta pela presença de mucosa colunar no segmento inferior do esôfago, podendo ser diagnosticada por meio de Endoscopia Digestiva Alta (EDA). Esse estado representa uma fase avançada da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e é considerado um importante fator de risco para o surgimento do adenocarcinoma de esôfago (ACE). **METODOLOGIA:** Realizou-se uma análise bibliográfica de 58 artigos publicados no período de 2020 a 2023, englobando temas como definição, fisiopatologia, fatores de risco, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e complicações relacionadas ao EB. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Estima-se que os indivíduos com EB apresentam um risco de desenvolver Adenocarcinoma Esofágico (ACE) de 30 a 125 vezes maior. Uma das características distintivas do EB reside na alteração do tipo epitelial, conferindo-lhe semelhança com o epitélio gástrico, que inclui células caliciformes. Essa alteração, sustentada ao longo de um período prolongado, propicia o ambiente para mutações genéticas e epigenéticas, incluindo aquelas no gene TP53, frequentemente observadas nas fases iniciais do ACE. **CONCLUSÃO:** A abordagem integral delineada no presente artigo apresenta conhecimentos relevantes destinados aos profissionais da saúde, proporcionando-lhes uma compreensão aprofundada diante das características, diagnóstico e tratamento do EB.

PALAVRAS-CHAVE: Esôfago de Barrett; Neoplasias Esofágicas; Refluxo gastroesofágico; Endoscopia Gastrointestinal.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The condition known as Barrett's Esophagus (BE) is characterized by the presence of columnar mucosa in the lower segment of the esophagus, detectable through Upper Gastrointestinal Endoscopy (UGIE). This state represents an advanced stage of gastroesophageal reflux disease (GERD) and is considered a significant risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma (EAC). **METHODOLOGY:** : A bibliographic analysis of 58 articles published between 2020 and 2023 was conducted, covering topics such as definition, pathophysiology, risk factors, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and complications related to BE. **RESULTS AND DISCUSSION:** Individuals with BE are estimated to have a 30 to 125 times higher risk of developing Esophageal Adenocarcinoma (EAC). One of the distinctive features of BE is the alteration of the epithelial type, giving it similarity to gastric epithelium, including goblet cells. This sustained alteration over an extended period creates a conducive environment for genetic and epigenetic mutations, including those in the TP53 gene, frequently observed in the early stages of EAC. **CONCLUSION:** The comprehensive approach outlined in this article provides insightful knowledge for healthcare professionals, giving them a profound understanding regarding the characteristics, diagnosis, and treatment of BE.

KEYWORDS: *Barrett Esophagus; Esophageal Neoplasms; Gastroesophageal Reflux; Gastrointestinal Endoscopy.*

INTRODUÇÃO

O esôfago é um órgão tubular musculomembranoso do sistema digestório, situado entre a faringe e o estômago¹. Anatomicamente, o esôfago é composto por quatro camadas distintas: mucosa, submucosa, muscular e adventícia. A mucosa é revestida por um epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado, responsável pela proteção contra abrasões e atrito durante a passagem do bolo alimentar². Já a submucosa contém glândulas mucosas e tecido conjuntivo que proporcionam suporte vascular e nutricional. A camada muscular é formada por fibras musculares esqueléticas superiores e inferiores, e fibras musculares lisas no segmento intermediário, possibilitando a propulsão peristáltica eficiente do alimento. Por fim, a adventícia é a camada mais externa, composta por tecido conjuntivo que fixa o esôfago às estruturas circundantes³.

Por outro lado, a fisiologia esofágica envolve a coordenação precisa de contrações musculares peristálticas, controladas pelo sistema nervoso entérico, que facilitam o transporte do alimento da boca para o estômago, enquanto o esfíncter esofágico inferior regula a passagem do bolo alimentar para o estômago, prevenindo refluxo gastroesofágico⁴.

Dessa forma, nota-se que uma das principais afecções relacionadas ao esôfago é denominada esôfago de Barrett

(EB). Por definição, o EB é uma condição caracterizada pela presença de mucosa colunar no esôfago distal, identificável por Endoscopia Digestiva Alta (EDA). Inicialmente, o critério diagnóstico estabelecia uma extensão mínima de 3 cm de epitélio colunar, considerando até 2 cm como "normal"⁵. No entanto, esse paradigma evoluiu para incluir a importância do tipo de epitélio, especificamente o tipo especializado intestinal com células caliciformes, associado a alterações displásicas e adenocarcinoma. Assim, essa definição foi expandida para englobar pequenos segmentos (<3 cm) de metaplasia intestinal, ampliando o escopo do diagnóstico.

O EB representa um estágio avançado da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e é identificado como um fator de risco significativo para o desenvolvimento do adenocarcinoma de esôfago (ACE)⁶. A presença de mucosa colunar, confirmada por biópsias que demonstram metaplasia intestinal especializada, é crucial para o diagnóstico preciso do esôfago de Barrett^{5, 6}.

Historicamente, na década de 1950, o cirurgião britânico Norman Barrett observou úlceras distais à junção escamo-colunar esofágica, inicialmente interpretadas como tecido gástrico deslocado devido a aderências mediastinais ou esôfago curto congênito. Posteriormente, em 1953, Allison e Johnston reconheceram que o órgão afetado era o esôfago, mas com um revestimento semelhante ao do estômago. Em 1957, Barrett descreveu o esôfago distal com revestimento

colunar, não explicado apenas por hérnia hiatal, e cujo epitélio não correspondia ao gástrico. Ficou claro que esse epitélio era uma condição adquirida, resultado de agressão ácida prolongada, e foi então denominado esôfago de Barrett (EB). Essa descoberta histórica marcou a compreensão inicial da condição, destacando sua associação com refluxo gastroesofágico crônico e seu potencial risco de progressão para adenocarcinoma de esôfago².

Diante da epidemiologia, o EB possui uma prevalência estimada de 2% na população, embora muitos afetados possam não estar cientes do diagnóstico. Fatores de risco incluem idade, sexo masculino, refluxo ácido gastroesofágico, obesidade central e tabagismo, enquanto a infecção por *Helicobacter pylori* confere um risco reduzido^{2, 7}. As taxas de progressão para câncer são agora estimadas em 1-3 por 1000 pacientes-ano para casos não displásicos, sendo mais elevadas em segmentos longos e casos displásicos⁷. A vigilância endoscópica é recomendada para pacientes confirmados, com intervalos dependentes do comprimento do segmento e presença de displasia. A incidência global do ACE tem aumentado, superando o carcinoma epidermóide, tornando-se o tipo mais comum de neoplasia esofágica em algumas populações ocidentais^{2, 5, 7}.

O tratamento do EB tem como objetivos o controle da DRGE, a regressão do processo inflamatório e a prevenção do desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico. Contudo, há escassas evidências que respaldam a eficácia das abordagens clínica, cirúrgica e endoscópica na redução da mortalidade por adenocarcinoma esofágico⁸.

Pacientes com displasia de alto grau têm opções de tratamento diversificadas, incluindo procedimentos cirúrgicos como a esofagectomia, terapias endoscópicas ablativas ou simples acompanhamento. A esofagectomia é frequentemente recomendada, considerando a possibilidade de adenocarcinoma não diagnosticado, embora apresente morbimortalidade variável (18-48%), com taxas de mortalidade em 30 dias de 18,7% em instituições com baixo volume desse procedimento. Em alguns casos, a morbimortalidade pode contraindicá-la, levando à preferência por terapêutica endoscópica^{8, 9}.

A partir disso, verifica-se que o adenocarcinoma emerge como a causa de óbito em 9% dos pacientes com EB⁸. Este dado sublinha a crucial necessidade de uma análise minuciosa tanto dos aspectos epidemiológicos quanto dos fundamentos fisiopatológicos, como proposto nesta revisão bibliográfica. A

abordagem profunda desses elementos é essencial para compreender a magnitude do impacto do EB e delinear estratégias eficazes de prevenção e tratamento diante do risco significativo de desenvolvimento de adenocarcinoma.

METODOLOGIA

A condução deste levantamento bibliográfico seguiu um padrão metodológico para garantir a amplitude e pertinência das informações adquiridas sobre o esôfago de Barrett. A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed, abrangendo o período de 2020 a 2023. Os descritores utilizados, segundo os termos "MeSH" (Medical Subject Headings), foram "Barrett Esophagus/epidemiology"[Majr] e "Barrett Esophagus/physiopathology"[Majr].

Com o intuito de manter a atualização e permitir o acesso irrestrito aos resultados, foram considerados apenas artigos publicados nos últimos quatro anos (2020 a 2023), disponíveis gratuitamente e em sua totalidade. Não houve imposição de restrições quanto à linguagem ou tipo de texto, visando abranger a mais ampla variedade possível de estudos.

Após a aplicação dos critérios de inclusão, identificamos 58 artigos como potencialmente relevantes para a temática em questão. Os 42 artigos incorporados efetivamente nesta revisão foram determinados pela análise cuidadosa da contribuição significativa dessas obras para a compreensão dos aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos do esôfago de Barrett. Foi dada ênfase à inclusão de artigos que exploram diversos aspectos da condição, como incidência, fatores de risco, evolução patológica e opções terapêuticas disponíveis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

DEFINIÇÃO

O esôfago de Barrett, uma condição precursora associada ao potencial desenvolvimento de Adenocarcinoma do Esôfago e da Junção Esofagogástrica^{9, 10, 11}, é caracterizado pela exposição crônica ao refluxo gástrico, resultando na transformação do revestimento normal de células escamosas estratificadas do esôfago em tecido epitelial colunar metaplásico, buscando melhor suportar o ambiente ácido do suco gástrico^{12, 13, 14, 15, 16}.

O diagnóstico do esôfago de Barrett, notadamente realizado via endoscopia, revela alterações no comprimento do epitélio

do esôfago, evidenciando uma mucosa do tipo colunar, sendo confirmado por meio de biópsia esofágica¹³.

Divergências quanto à definição do esôfago de Barrett surgem entre diferentes sociedades médicas. Enquanto a Sociedade Esofágica do Japão o define pela presença de glândulas e ductos esofágicos abaixo do epitélio colunar, ilhas epiteliais escamosas no epitélio colunar, ou dupla camada muscular abaixo da mucosa epitelial, independentemente da presença de metaplasia intestinal¹⁰, a Sociedade Britânica de Gastroenterologia exclui a metaplasia intestinal como critério definidor^{17, 18, 19}.

Nos Estados Unidos, a triagem para o esôfago de Barrett é sugerida em homens com dor crônica por mais de 5 anos, com frequência semanal ou mais, considerando fatores de risco como idade acima de 50 anos, etnia caucasiana, obesidade central, tabagismo e história familiar de adenocarcinoma de esôfago ou esôfago de Barrett¹⁰. Contudo, não há um padrão definido de triagem, sendo indicado o rastreamento endoscópico para aqueles com sintomas, principalmente refluxo gástrico^{19, 20, 21}.

A heterogeneidade nas diretrizes é evidente também no contexto histológico, com divergências entre os EUA e a Europa, onde a condição é definida como a presença de metaplasia intestinal ao nível esofágico, com células caliciformes produtoras de mucina^{22, 23}. Em contrapartida, Japão e Reino Unido incluem qualquer metaplasia intestinal com epitélio escamoso do esôfago, mesmo na ausência de células caliciformes^{22, 23}. Essas distinções revelam a complexidade na abordagem e definição do esôfago de Barrett em nível internacional.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência crescente de adenocarcinoma esofágico nos países ocidentais¹¹ impulsionou a investigação da relação entre esse carcinoma e a displasia de alto grau em pacientes com esôfago de Barrett. Pesquisadores dinamarqueses conduziram um abrangente estudo de coorte envolvendo pacientes com esôfago de Barrett por toda Dinamarca entre 1992 e 2009. Utilizando dados do Registro Dinamarquês de Patologia e do Registro Dinamarquês de Câncer, esse estudo determinou uma taxa de incidência de casos de 1,2 por 1000 pessoas/ano¹².

Diversos estudos empreenderam esforços para estimar a prevalência dessa condição²¹. É imperativo ressaltar a necessidade de acompanhamento de pacientes com esôfago

de Barrett, embora a prática clínica nem sempre reflita essa importância¹⁶. Além disso, estratégias de abordagem têm se mostrado eficazes no diagnóstico precoce, contribuindo para um prognóstico mais favorável²².

Acredita-se que os pacientes com esôfago de Barrett enfrentam um risco de 30 a 125 vezes maior de desenvolver Adenocarcinoma Esofágico em comparação com a população em geral^{22, 23}. Observa-se que a variação na extensão do Adenocarcinoma de Barrett está relacionada ao local de manifestação, impactando diretamente nas possibilidades de diagnóstico precoce^{24, 25}.

A utilização de um protocolo de biópsia rigoroso revelou que 60% dos pacientes diagnosticados com Adenocarcinoma Esofágico apresentavam também esôfago de Barrett²⁴. No entanto, há controvérsias entre os estudos, especialmente no que diz respeito aos pacientes com outros tipos de metaplasia. Possíveis erros de classificação ou diagnóstico histopatológico podem resultar na interpretação equivocada de outros tipos de metaplasia, contribuindo para diagnósticos tardios de esôfago de Barrett¹⁶.

FATORES DE RISCO

É evidente que o Refluxo Gastroesofágico (DRGE) representa o principal fator de risco para o desenvolvimento do esôfago de Barrett¹². Esse último é considerado uma condição pré-cancerosa, conforme evidenciado por diversas fontes^{13, 14, 16}. Ao se debruçar sobre as estimativas de risco em pacientes com displasia de alto risco, constatou-se que esses eram ligeiramente mais elevados em avaliações histopatológicas¹².

O estudo em questão revelou uma idade média de 62,7 anos e um predomínio de Adenocarcinoma Esofágico em homens entre os portadores de esôfago de Barrett²². Adicionalmente, observou-se que o esôfago de Barrett se desenvolve em aproximadamente 10% dos pacientes com DRGE grave, e apenas uma pequena fração desses desenvolve adenocarcinoma de esôfago¹¹.

Os fatores de risco não modificáveis incluem idade, sexo e etnia, enquanto os modificáveis abrangem o alcoolismo, tabagismo, obesidade, presença do H. Pylori e o uso de certas classes farmacológicas²². Entretanto, estudos indicam que o uso de estatina, com ou sem associação de aspirina, é um fator de risco reduzido, assim como a utilização de inibidores de bomba de prótons¹⁴. Além disso, verifica-se um aumento no risco de esôfago de Barrett quando o paciente apresenta hérnia de hiato, independentemente da presença de DRGE ou

de um índice de massa corporal elevado²¹. Essa complexidade de fatores de risco demonstra a necessidade de uma abordagem abrangente na compreensão e prevenção do esôfago de Barrett.

FISIOPATOLOGIA

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição marcada por sintomas desconfortáveis, como o refluxo ácido e a sensação de pirose, além de complicações potenciais, incluindo sangramento e estreitamento do esôfago devido ao retorno do conteúdo gástrico²⁷. As adaptações celulares reversíveis, condicionadas devido ao estresse do ambiente hostil no qual as células da região distal do esôfago sofrem, levam a novas patologias. Portanto, o esôfago de Barrett (EB) surge como resultado da DRGE crônica e caracteriza-se pela presença de metaplasia intestinal na mucosa escamosa do esôfago. Além disso, uma microflora esofágica tem papel fundamental na progressão da doença²⁷. É uma condição muitas vezes assintomática, mas que pode evoluir para complicações mais sérias, como o adenocarcinoma esofágico (ACE)²³.

Uma das características do EB é a alteração do tipo epitelial, tornando o epitélio semelhante ao presente no estômago, que contém células caliciformes. Essa alteração mantida durante um longo prazo abre espaço para mutações genéticas e epigenética, incluindo no gene TP53, frequentemente presentes no estágio inicial do ACE²⁸. As pesquisas indicam que, aproximadamente, 30 a 60% dos indivíduos com EB podem desenvolver adenocarcinoma esofágico, sendo este último associado a uma origem multifatorial^{29, 30}. Sendo assim, é evidente a capacidade desse mal no órgão digestivo, como lesão pré-neoplásica.

O EB geralmente apresenta uma maior incidência em homens caucasianos com idade acima de 50 anos³¹. Além disso, os casos de câncer esofágico tendem a ser mais prevalentes em indivíduos mais velhos, contribuindo para o aumento global dessa condição²⁶. Como já dito, a correlação entre o EB e a DGRE é evidente, sendo a incidência elevada de esofagite de refluxo associada à redução de casos de infecção por *Helicobacter pylori*, juntamente com o aumento da obesidade. Esses elementos desempenham um papel significativo no desenvolvimento do EB³².

Ademais, um elemento essencial no processo de formação da doença que, ao persistir, desencadeia a metaplasia esofágica é o relaxamento transitório do esfíncter inferior do esôfago.

Este relaxamento, com duração de 5 a 35 segundos, não está associado à deglutição e ocorre em resposta à distensão do fundo gástrico por alimento ou gás³³.

Em síntese, muitos fatores contribuem para a formação da patologia denominada esôfago de Barrett, que tem como consequência, em diversos momentos, um mal muito mais grave e prejudicial ao ser humano afetado.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), se não for tratada, pode acarretar complicações a longo prazo associadas à hérnia de hiato, aumento da exposição a ácido esofágico e não ácido, liberação de citocinas pró-inflamatórias e desenvolvimento de metaplasia intestinal, esôfago de Barrett endoscopicamente visível e displasia de baixo ou alto grau³⁴. O esôfago de Barrett é uma enfermidade parecida com a DRGE, com sintomas como pirose, dor torácica, disfagia, odinofagia, eructações e regurgitação^{35, 36}.

Em um estudo, uma população vietnamita com 1947 pacientes que cumpriam certos critérios foram submetidos a uma endoscopia gastrointestinal superior, mostrando que 61,7% das pessoas com EB apresentavam sintomas típicos de refluxo (pirose ou regurgitação)³⁷. Além disso, outra correlação etiológica entre a DRGE e o EB pode ser vista em uma meta-análise realizada com mais de 10 mil avaliações, em que foi encontrada uma forte associação entre os sintomas semanais de DRGE e o segmento longo do EB, mas não o segmento curto, sugerindo que pode valer a pena considerar a triagem de indivíduos com sintomas semanais de DRGE para descartar o segmento longo do EB²³.

Ademais, a doença do refluxo gastroesofágico apresenta sinais clínicos inespecíficos, como pirose, regurgitação e dor no peito. Tais sintomas podem ser confundidos com outros distúrbios³⁸. Sendo assim, faz-se necessária uma avaliação mais aprimorada para diagnosticar a possível enfermidade que está afetando o paciente. É crucial realizar biópsia quando o paciente apresentar indícios de metaplasia intestinal (MI). Se uma das amostras de biópsia revelar MI, o paciente será considerado elegível para participar do acompanhamento endoscópico³⁶.

Portanto, os sintomas do EB têm uma clara semelhança com os da DGRE, sendo, desta maneira, necessária uma avaliação cuidadosa do caso para tratar o paciente da melhor forma e assim evitar males maiores.

DIAGNÓSTICO

O esôfago de Barrett é reconhecido como o único precursor identificado do ACE. Entre 1984 e 2013, a incidência do ACE mais que dobrou, enquanto as taxas de sobrevivência em cinco anos permanecem em torno de 20%²⁹. Desse modo, os resultados de uma coorte italiana apontam para a relevância da vigilância endoscópica meticulosa no gerenciamento do esôfago de Barrett (EB), promovendo a identificação precoce da evolução do EB em direção à displasia ou adenocarcinoma de alto grau²².

Segundo uma revisão sistemática realizada sobre o EB após o reparo de atresia esofágica, os sintomas isoladamente não são suficientes para a identificação do esôfago de Barrett³⁹. Em concomitância, o American College of Gastroenterology (ACG) estabelece diretrizes abrangentes para o diagnóstico, triagem, monitoramento e abordagens endoscópicas e médicas no tratamento do esôfago de Barrett³⁶.

Nesse contexto, a endoscopia superior convencional, que utiliza luz branca para captar imagens do trato gastrointestinal superior, continua sendo a técnica mais usada na endoscopia de rotina. A imagem de luz branca ajuda a visualizar quebras mucosas, EB, ulceração esofágica e/ou estenose péptica⁴⁰. Portanto, a detecção de displasia ou adenocarcinoma precoce permite tratamentos endoscópicos curativos e, com esse objetivo, uma avaliação endoscópica completa é crucial e melhora os resultados⁴¹.

A endoscopia superior convencional que utiliza luz branca apresenta problemas, pois essa abordagem é intensiva em mão de obra e de baixo rendimento. Em vista disso, resultados de uma meta-análise apontam que técnicas avançadas de imagem, como cromoendoscopia ou cromoendoscopia virtual, aumentam significativamente o rendimento diagnóstico para identificação de displasia ou câncer em pacientes com EB⁴².

Além disso, outra tecnologia usada é a endoscopia de alta resolução e ampliação aprimorada, que contribuem para a detecção de mínimas alterações na mucosa e para a amplificação da imagem, respectivamente. Tanto a alta resolução quanto a ampliação desempenham um papel crucial na melhoria da qualidade das imagens endoscópicas, elevando, assim, o rendimento diagnóstico para identificar lesões que poderiam passar despercebidas durante a endoscopia convencional de luz branca³⁹.

Num estudo retrospectivo envolvendo 500 endoscopias superiores, a aplicação da técnica de endoscopia dupla, que

incorpora alta magnificação e resolução, mostrou uma associação significativa com uma maior probabilidade de detecção de diversas patologias relevantes. Entre elas, destacam-se o câncer esofágico e o esôfago de Barrett, ambos confirmados por meio de biópsias⁴³.

O EB pode ser dividido em segmento longo e segmento curto, com este último grupo sendo a principal população que necessita de monitoramento endoscópico para identificação precoce de adenocarcinoma esofágico em nações asiáticas⁴⁴. Em virtude disso, a biópsia é essencial para a confirmação do esôfago de Barrett, tendo em vista que ele é o resultado de uma alteração histológica do tecido esofágico.

Seguindo tal lógica, pesquisadores recomendaram realizar pelo menos 8 biópsias para descartar a presença de metaplasia intestinal ao identificar um esôfago revestido por mucosa colunar. Contudo, essa abordagem pode ser desafiadora na prática, especialmente quando se depara com segmentos curtos, nos quais obter 8 biópsias pode ser impraticável. Nesses casos, sugerem-se pelo menos 4 biópsias por centímetro de revestimento circunferencial do esôfago e 1 biópsia por centímetro em áreas específicas⁴⁵.

Em suma, o diagnóstico precoce do esôfago de Barrett é baseado em exames de imagem e histopatológicos. Esses exames têm um papel crucial na validação e, por conseguinte, no acompanhamento da evolução da doença.

TRATAMENTO

Como relatado anteriormente, a EB surge devido a lesões ao epitélio esofágico, por meio de uma manifestação clara e grave da DRGE, em que a mucosa transformada glandular passa ser denominada EB. Esta condição ganha importância clínica significativa quando ocorre a transformação celular contínua, ou displasia, que pode evoluir para carcinogênese esofágica, o ACE^{8, 46, 47}.

O tratamento da EB envolve o controle da DRGE com inibidores das bombas de prótons, e, em alguns casos, cirurgias antirrefluxo, buscando regressão do processo inflamatório e consequente neutralização da EB. Neste contexto, após a identificação, passa-se à observação do grau da condição^{8, 25}. Sendo estes os possíveis desdobramentos da patologia em questão, conforme os tratamentos a seguir⁴⁶.

Quando há presença de EB com metaplasia intestinal e sem displasia, recomenda-se realizar uma biópsia após 1 ano para reduzir os riscos de amostragem incorreta de tecido, seguida

por vigilância endoscópica a ser determinada pelo tamanho do segmento. Para segmentos curtos (1-3 cm), realiza-se gastroscopia a cada 5 anos; para segmentos longos (>3-10 cm), a cada 3 anos; e para segmentos >10 cm, encaminha-se o paciente para um centro de acompanhamento⁴⁶.

Quando há presença de displasia, mas de baixo grau, as medidas são mais brandas, uma vez que as taxas de progressão para ACE são baixas (<1% paciente por ano). Sendo assim, consistem em controle da patologia de base, ou seja, DRGE, por meio de inibidores da bomba de prótons, regressão do processo inflamatório, ablação ou outro método de erradicação^{8, 46, 48}.

Em casos mais avançados, com confirmação de displasia de alto grau, o paciente deve ser encaminhado a um centro especializado para ablação ou outra terapia de erradicação. A ablação ou erradicação pode ocorrer por meio de esofagectomia ou combinações de técnicas de ressecção endoscópica, junto a ablação endoscópica por radiofrequência, sendo considerada segura, e eficaz na erradicação. O paciente deve ser monitorado com gastroscopia após 3, 6 e 12 meses, seguida de acompanhamento anual durante 5 anos^{8, 9, 46}.

Portanto, após a execução das técnicas expostas, o tratamento envolve observação por vigilância endoscópica, utilizando endoscopia de alta resolução com luz branca e cromoendoscopia óptica, conforme orientação médica quanto à periodicidade. Além disso, inclui o controle da DRGE por meio de terapias já conhecidas, como inibidores da bomba de prótons e terapias antirrefluxo^{25, 40, 41, 43, 48, 49}.

COMPLICAÇÕES

O desfecho indesejado é a evolução para o ACE. Assim, todo o tratamento baseia-se em medidas preventivas, visto que, após as técnicas de ressecção endoscópica e ablação endoscópica por radiofrequência, o acompanhamento por meio de vigilância endoscópica deve ser realizado. Devido à falta de dados confiáveis sobre a periodicidade, as recomendações são baseadas na opinião de especialistas⁴⁸.

Assim, existem dois cenários. No primeiro, há a descoberta de um quadro mais grave, onde o EB já evoluiu para ACE. Portanto, identificar o tamanho da invasão tecidual na submucosa é de suma importância, devido a um cenário de pior prognóstico e a possibilidade de invasão metastática nodal^{25, 47, 48}.

Considerando um cenário alternativo, é crucial implementar estratégias eficazes para controlar potenciais recorrências do esôfago de Barrett, uma vez que mesmo após um tratamento bem-sucedido, a possibilidade de recidivas permanece, com displasias de alto e baixo grau, ou até mesmo para ACE.

Certas condições, como idade na data do primeiro tratamento, sexo, comprimento basal do EB, má cicatrização, má regeneração escamosa durante o tratamento e pior estado patológico no início do tratamento podem contribuir para um maior quadro de complicações⁴⁸.

Assim, mesmo com a eficácia do tratamento, é necessário realizar o acompanhamento, pois em alguns casos pode ocorrer recorrência da patologia, podendo evoluir para ACE.

PREVENÇÃO

A prevenção é a forma mais eficaz de evitar essa patologia, sendo de importância pública o manejo preventivo, dado o aumento alarmante na incidência dessa condição patológica⁴⁷. Assim, pode-se destacar alguns fatores que contribuem para uma prevenção eficaz, ou seja, o hábito de alcança-los fará com que o risco seja reduzido.

Antes de discutir os hábitos ligados à prevenção, vale destacar que indivíduos que possuem histórico familiar positivo para EB ou ACE possuem um risco aumentado de desenvolver estas patologias. Portanto, identificar este fator pode ser crucial para estratégias preventivas e detecção precoce^{47, 50}.

Em primeiro plano, dado que o EB resulta da DRGE, o tratamento eficaz desta patologia de base é de suma importância na prevenção. Isso inclui o uso de inibidores da bomba de prótons e até mesmo cirurgias antirrefluxo, com finalidade de alcançar a regressão do processo inflamatório esofágico e consequente neutralização da doença^{12, 16, 46}.

Em segundo plano, a manutenção de hábitos saudáveis revela-se uma arma poderosa. Por exemplo, o hábito de fumar está associado a um risco dobrado para ACE, em comparação a pessoas que nunca fumaram⁴⁷.

Outro hábito saudável que contribui para a prevenção da patologia é a prática de exercícios físicos. Esses contribuem para a manutenção de índices de massas corporais (IMC) em níveis normais, visto que estudos epidemiológicos, evidenciaram um risco aumentado para ACE em pessoas com IMC aumentado⁴⁷.

Em terceiro lugar, mas não menos importante, os estudos destacaram a significativa associação reversa entre o consumo regular de uma dieta rica em frutas e vegetais e EB e ACE. Destaca-se, mais uma vez, a descoberta para uma melhor compreensão e implementação de estratégias nutricionais como medidas protetivas. A combinação entre uma dieta rica em frutas e vegetais é reduzida em gorduras e foi associada a um risco reduzido para EB e ACE⁴⁷.

Por fim, múltiplas metanálises de estudos observacionais, de maioria caso-controle, evidenciaram uma associação positiva entre o consumo de carne e o surgimento de ACE, contudo, este achado foi prevalente em estudos caso controle, e não nos estudos coorte⁴⁷.

Assim, conclui-se que a prevenção reside em um estilo de vida saudável, onde a manutenção de hábitos saudáveis distanciará e reduzirá a prevalência do surgimento da EB e ACE.

CONCLUSÃO

Sintetizando, esse artigo realiza uma abordagem abrangente sobre o esôfago de Barrett, uma condição pré-maligna associada ao refluxo gastroesofágico crônico. A metodologia adotada incluiu uma revisão bibliográfica extensiva, priorizando a análise de 58 artigos relevantes publicados entre 2020 e 2023. As discussões abrangem a definição do EB, suas manifestações clínicas, epidemiologia, fatores de risco, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e complicações.

Assim, destaca-se a importância do diagnóstico precoce, com ênfase nas diretrizes para triagem endoscópica. A discussão sobre o tratamento enfatiza estratégias para controle da doença do refluxo, vigilância endoscópica e opções terapêuticas, incluindo ablação endoscópica. As complicações são exploradas, com destaque para a prevenção e o papel fundamental da manutenção de hábitos saudáveis.

Por fim, a abordagem integral delineada no presente artigo oferece insights valiosos para profissionais de saúde, proporcionando-lhes uma compreensão aprofundada das características, diagnóstico e tratamento do esôfago de Barrett. Tal abordagem contribui de maneira significativa para a prevenção do adenocarcinoma esofágico.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram de maneira transparente que não há qualquer conflito de interesse que possa influenciar a imparcialidade ou integridade deste relato.

FINANCIAMENTO

Os autores declaram de forma transparente que este relato não recebeu qualquer financiamento externo, garantindo a independência e imparcialidade das análises apresentadas.

REFERÊNCIAS

1. Gonzalez FG, Paleari LM. O ENSINO DA DIGESTÃO-NUTRIÇÃO NA ERA DAS REFEIÇÕES RÁPIDAS E DO CULTO AO CORPO. *Ciência amp Educação* [Internet]. 2006 [citado 22 dez. 2023]; 12(1): 13–24. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ciedu/a/DdRHtPMR46RVTFDYPQJSJHsy/?format=pdf>
2. Volkweis BS, Gurski RR. Esôfago de Barrett: aspectos fisiopatológicos e moleculares da seqüência metaplasia-displasia-adenocarcinoma - artigo de revisão. *Rev. Col. Bras. Cir.* [Internet]. Abr. 2008 [citado 22 dez. 2023]; 35(2):114–23. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/49Q6HrvwJ89MmY7wLT5JkJS/?lang=pt>
3. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia basica*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995.
4. Guyton AC. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
5. Ramírez R MA, Fluxá G F. ESÓFAGO DE BARRETT: REVISIÓN DE LA LITERATURA. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 1 set. 2015 [citado 22 dez. 2023]; 26(5): 557–64. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-esofago-de-barrett-revision-de-S0716864015001200>
6. Poloniato LF, Oliveira GG, França HV, Cunha RR, Pereira GO, Fernandes FF, et al. Esôfago de Barrett: Diagnóstico e Manejo. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences* [Internet]. 24 out. 2023 [citado 22 dez. 2023]; 5(5):1616–26. Disponível em: <https://bjhs.emnuvens.com.br/bjhs/article/view/742>
7. Whiteman DC, Kendall BJ. Barrett's oesophagus: epidemiology, diagnosis and clinical management. *Medical Journal of Australia* [Internet]. Out. 2016 [citado 22 dez. 2023]; 205(7):317–24. Disponível em: https://www.mja.com.au/system/files/issues/205_07/10.5694mja16.00796.pdf
8. Souza TF. Revisão sistemática da literatura sobre as terapias endoscópicas ablativas do esôfago de Barrett [tese(doutorado)]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [Internet]; 2011. [citado 22 dez. 2023]. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5154/td_e-07102011-114259/publico/ThiagoFerreiraSouza.pdf

9. Dotti VP, Baretta GAP, Yoshii SO, Ivano FH, Ribeiro HDW, Matias JEF. Termocoagulação endoscópica do esôfago de Barrett com plasma de argônio sob diferentes potências: análise histopatológica e de sintomas pós-procedimento. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões* [Internet]. Abr. 2009 [citado 22 dez. 2023]; 36(2):110–7. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/JSK3WJTswtdMk6gKmyDMK6f/>
10. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 28 ago. 2014; 371(9): 836-45. doi: 10.1056/NEJMra1314704.
11. Phillips WA, Lord RV, Nancarrow DJ, Watson DI, Whiteman DC. Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol*. Abr. 2011; 26(4): 639-48. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06602.x.
12. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of Adenocarcinoma among Patients with Barrett's Esophagus. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 [citado 22 dez. 2023]; 365:1375-1383. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1103042>
13. Karimian M, Salamati M, Azami M. The relationship between metabolic syndrome and increased risk of Barrett's esophagus: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. Mai. 2020; 20(138). <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01267-2>
14. Singh S, Sharma AN, Murad MH, Buttar NS, El-Serag HB, Katzka DA, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(11):1399.e7–412.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.009. Epub 22 mai. 2013.
15. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, Visrodia K, Wang KK, Katzka DA, et al. Fatores associados à progressão do esôfago de Barrett: uma revisão sistemática e metaanálise. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(7): 1046–1055.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.11.044> Epub 31 dez. 2024.
16. Ekheden I, Ludvigsson JF, Yin L, Elbe P, Ye W. Esophageal abnormalities and the risk for gastroesophageal cancers—a histopathology-register-based study in Sweden. *Eur J Epidemiol*. Jan. 2022; 37: 401–411. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00833-6>
17. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang J, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014; 63(1): 7-42. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305372. Epub 28 out. 2013.
18. Takubo K, Aida J, Naomoto Y, Sawabe M, Arai T, Shiraiishi H, et al. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2009; 40(1): 65-74. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.008. Epub 27 ago. 2008.
19. Sociedade Esofágica do Japão. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamentos do Carcinoma do Esôfago. 4ª edição. Kanehara, Japão, 102-104 (em japonês).
20. Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, Oshima T, Manabe N, Fujiwara Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016; 51(8): 751-767. doi: 10.1007/s00535-016-1227-8. Epub 21 jun. 2016.
21. Beydoun AS, Stabenau KA, Altman KW, Johnston N. Cancer Risk in Barrett's Esophagus: A Clinical Review. *Int J Mol Sci*. Abr. 2023; 24(7): 6018. doi: 10.3390/ijms24076018.
22. Rodriguez-Castro K, Crafa P, Franceschi M, Franzoni L, Brozzi L, Ferronato A, et al. Barrett's esophagus: results from an Italian cohort with tight endoscopic surveillance. *Acta Biomed*. 14 mar. 2022; 93(1): e2022130. doi: 10.23750/abm.v93i1.11987.
23. Eusebi LH, Telese A, Cirotta GG, Haidry R, Zagari RM, Bazzoli F, Ford AC. Effect of gastro-esophageal reflux symptoms on the risk of Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. Ago. 2022; 37(8):1507-1516. doi: 10.1111/jgh.15902. Epub 2 jun. 2022.
24. Cook MB, Thrift AP. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: Implications for Screening and Surveillance. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. Jan. 2021; 31(1): 1-26. doi: 10.1016/j.giec.2020.08.001. Epub 21 out. 2020.
25. Eluri S, Reddy S, Ketchem CC, Tappata M, Nettles HG, Watts AE, Cotton CC, Dellon ES, Shaheen NJ. Low Prevalence of Endoscopic Screening for Barrett's Esophagus in a Screening-Eligible Primary Care Population. *Am J Gastroenterol*. 1 nov. 2022; 117(11): 1764-1771. doi: 10.14309/ajg.0000000000001935. Epub 12 ago. 2022.
26. Hamada K, Kanzaki H, Miyahara K, Nakagawa M, Mouri H, Mizuno M, et al. Clinicopathological Characteristics of Superficial Barrett's Adenocarcinoma in a Japanese Population: A Retrospective, Multicenter Study. *Intern Med*. 2022;61(8): 1115-1123. doi: 10.2169/internalmedicine.6942-20. Epub 15 abr. 2022.
27. Zhou Q, Feng L, Cai X, Qian Y, Long X. Esophageal microflora in esophageal diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 19 Mai. 2023; 13: 1145791. doi: 10.3389/fcimb.2023.1145791.
28. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins patologia básica*. 9o ed. Elsevier Editora Ltda; 2013.
29. Du YL, Duan RQ, Duan LP. Helicobacter pylori infection is associated with reduced risk of Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *BMC Gastroenterology*. Dez. 2021; 21(1): 459. doi: 10.1186/s12876-021-02036-5
30. Singer ME, Odze RD. High rate of missed Barrett's esophagus when screening with forceps biopsies. *Esophagus*. 2022 Jul 22; 20(1): 143–9. doi: 10.1007/s10388-022-00943-4.
31. Tiftikci NT, Cicek B. Barrett esophagus frequency and predictors of dysplasia or cancer in Barrett esophagus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Ago 2022;

- 26(16): 5884-5889. doi: 10.26355/eurrev_202208_29527.
32. Oda M, Kallou A, Mizukami K, Murakami K, Sawa A. Endoscopy and Barrett's Esophagus: Current Perspectives in the US and Japan. *Internal Medicine* [Internet]. 1 fev. 2021 [citado 22 dez. 2023]; 60(3): 327-35. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7925271/>.
33. Coelho de Arruda Henry MA. Diagnóstico e tratamento da doença do refluxo gastroesofágico. *ABCD Arq Bras Cir Dig* [Internet]. 2014 [citado 22 dez. 2023]; 27 (3). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/ypHKhPWWST8F97KFQFpqQBv/?format=pdf&lang=pt>.
34. Bonavina L, Fisichella PM, Gavini S, Lee YY, Tatum RP. Clinical course of gastroesophageal reflux disease and impact of treatment in symptomatic young patients. *Ann N Y Acad Sci*. Dez. 2020; 1481(1): 117-26. doi: 10.1111/nyas.14350. Epub 8 abr 2020.
35. Porto CC. *Semiologia médica*. 8ª edição. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan; 2019.
36. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Souza RF, Yadlapati RH, Sauer BG, et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1 abr. 2022 [citado 11 abr. 2022]; 117(4): 559-87. Disponível em: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2022/04000/Diagnosis_and_Management_of_Barrett_s_Esophagus.17.aspx.
37. Quach DT, Pham QT, Tran TL, Vu NT, Le QD, Nguyen DT, et al. Prevalence, clinical characteristics, and risk factors of Barrett esophagus in Vietnamese patients with upper gastrointestinal symptoms. *Medicine* [Internet]. 21 ago. 2020 [citado 5 jan. 2024]; 99(34): e21791. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7447484/>.
38. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Jan. 2022 [citado 5 jan. 2024]; 117(1): 27-56. Disponível em: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2022/01000/ACG_Clinical_Guideline_for_the_Diagnosis_and.14.aspx.
39. Tullie L, Kelay A, Bethell GS, Major C, Hall NJ. Barrett's oesophagus and oesophageal cancer following oesophageal atresia repair: a systematic review. *BJS Open* [Internet]. 2021 [citado 5 jan. 2024]; 5(4). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/bisopen/zrab069>.
40. Simadibrata DM, Lesmana E, Fass R. Role of endoscopy in gastroesophageal reflux disease. *Clin Endosc*. Nov 2023; 56(6): 681-692. doi: 10.5946/ce.2023.182. Epub 12 out. 2023.
41. Spadaccini M, Vespa E, Chandrasekar VT, Desai M, Patel HK, Maselli R, et al. Advanced imaging and artificial intelligence for Barrett's esophagus: What we should and soon will do. *World J Gastroenterol*. 21 mar. 2022; 28(11):1113-1122. doi: 10.3748/wjg.v28.i11.1113.
42. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, Uzomba RN, Parasa S, White DL, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Dez. 2013; 11(12): 1562-70.e1-2. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.017. Epub 12 jul. 2013.
43. Bond A, Burkitt MD, Cox T, Smart HL, Probert C, Haslam N, Sarkar S. Dual-focus Magnification, High-Definition Endoscopy Improves Pathology Detection in Direct-to-Test Diagnostic Upper Gastrointestinal Endoscopy. *J Gastrointest Liver Dis*. Mar 2017; 26(1): 19-24. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.261.gen.
44. Adachi K, Ishimura N, Kishi K, Notsu T, Mishiro T, Sota K, Ishihara S. Prevalence of Barrett's Epithelium Shown by Endoscopic Observations with Linked Color Imaging in Subjects with Different H. pylori Infection Statuses. *Intern Med*. 1 mar. 2021; 60(5): 667-674. doi: 10.2169/internalmedicine.5676-20. Epub 30 set 2020.
45. Khandwalla HE, Graham DY, Kramer JR, Ramsey DJ, Duong N, Green LK, El-Serag HB. Barrett's esophagus suspected at endoscopy but no specialized intestinal metaplasia on biopsy, what's next? *Am J Gastroenterol*. Fev. 2014; 109(2): 178-82. doi: 10.1038/ajg.2013.408. Epub 17 dez. 2013. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. Jul. 2014;109(7): 1123.
46. Thorell A, Bednarska O, Jeremiasen M, Mottacki N, Lundell L. Diagnos, behandling, risk och kontroll vid Barretts esofagus [Barrett's esophagus: Diagnosis, treatment and minimizing of risk]. *Lakartidningen*. 25 Set. 2023;120:23076.
47. Beydoun AS, Stabenau KA, Altman KW, Johnston N. Cancer Risk in Barrett's Esophagus: A Clinical Review. *Int J Mol Sci*. 23 mar. 2023; 24(7): 6018. doi: 10.3390/ijms24076018.
48. Wani S, Souza RF, Durkalski VL, Serrano J, Hamilton F, Shaheen NJ. Multicenter Randomized Controlled Trial of Surveillance Versus Endoscopic Therapy for Barrett's Esophagus With Low-grade Dysplasia: The SURVENT Trial. *Gastroenterology*. Set. 2022; 163(3): 556-562.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.051. Epub 2022 Jun 6.
49. van Munster SN, Nieuwenhuis E, Bisschops R, Willekens H, Weusten BLAM, Herrero LA, et al. Dysplastic Recurrence After Successful Treatment for Early Barrett's Neoplasia: Development and Validation of a Prediction Model. *Gastroenterology*. Jul. 2022; 163(1): 285-294. doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.020. Epub 16 mar. 2022.
50. Peters Y, van Grinsven E, Siersema PD. Systematic review with meta-analysis: the effects of family history on the risk of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. Out 2021; 54(7): 868-879. doi: 10.1111/apt.16558. Epub 12 ago. 2021.
51. Rajendra S, Sharma P, Gautam SD, Saxena M, Kapur A, Sharma P, et al. Association of Biomarkers for Human Papillomavirus With Survival Among Adults

With Barrett High-grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma. JAMA Network Open [Internet]. 2020 Feb 14 [citado 3 jun. 2023]; 3(2): e1921189.

Disponível em:
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/27608>