

Acalasia: diagnóstico e terapêutica

Achalasia: diagnosis and management

Gerson Domingues

Professor Adjunto da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Ana Tarasiuk

Residente do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Correspondência

Gerson Domingues

Av. Ayrton Senna, 1850/sala 224 - Barra da Tijuca
Rio de Janeiro-RJ CEP: 22775-003
E-mail: gersondomingues62@gmail.com

RESUMO

A acalasia é um distúrbio motor do esôfago caracterizado pelo relaxamento inadequado do esfíncter esofágico inferior e perda da peristalse organizada no corpo esofágico. A clínica é variável, porém a maior parte dos pacientes apresenta disfagia para sólidos e líquidos, regurgitação, dor torácica ocasional e perda ponderal. O diagnóstico é feito através de uma clínica compatível, além da manometria esofágica de alta resolução, atual método padrão ouro. Atualmente dispomos de diferentes tratamentos, desde a dilatação pneumática da cárdia até técnicas cirúrgicas como miotomia a Heller e a miotomia endoscópica peroral, cuja escolha deve ser individualizada para cada paciente.

Palavras-chave: acalasia; distúrbio; manometria

ABSTRACT

Achalasia is an esophageal motility disorder characterized by aberrant peristalsis and insufficient relaxation of the lower esophageal sphincter. The clinical condition is variable, but most patients present with dysphagia for solids and liquids, regurgitation, occasional chest pain and weight loss. The diagnosis consists of a compatible clinic, in addition to high-resolution esophageal manometry, the current gold standard test. Currently, we have different treatments, from pneumatic dilation of the cardia to surgical techniques such as Heller's myotomy and peroral endoscopic myotomy, which must be individualized for each patient.

Keywords: achalasia; disorder; manometry

INTRODUÇÃO

Acalasia (do grego, “falha em relaxar”) é um raro distúrbio motor do esôfago caracterizado pelo relaxamento inadequado do esfíncter esofágico inferior (EEI) e perda da peristalse organizada no corpo esofágico. Sua etiologia é variável, podendo ser primária ou idiopática, ou secundária a doenças que causam anormalidades motoras, como na doença de Chagas. Os sintomas mais comuns desta afecção são a disfagia e a regurgitação, podendo haver, também, dor torácica, perda de peso e redução na qualidade de vida. A fisiopatologia da doença ainda não é completamente compreendida, porém sabe-se que há perda dos neurônios inibitórios do plexo mioentérico no esôfago distal e no EEI, o que leva a um desequilíbrio entre os estímulos excitatório e inibitório. Para o diagnóstico, além

da apresentação clínica compatível, a manometria esofágica de alta resolução é considerada o método padrão ouro. As opções de tratamento atual são variáveis, desde a dilatação pneumática da cárdia até técnicas cirúrgicas como miotomia laparoscópica (MLH) a Heller e, mais recentemente, a miotomia endoscópica peroral (MEPO).

FISIOLOGIA DO ESÔFAGO

O esôfago é um órgão muscular e tubular, composto por três regiões funcionais: o esfíncter esofágico superior (EES), o corpo do esôfago e o EEI. Em pessoas normais, a função motora esofágica consiste nos relaxamentos transitórios dos esfíncteres à deglutição e na atividade peristáltica do corpo, sendo modulada pelo córtex, tronco cerebral, plexos mioentéricos e influências periféricas.⁽¹⁾ A motilidade esofágica tem como função ordenar o trânsito do bolo alimentar da boca ao estômago e proteger o esôfago do suco gástrico.⁽¹⁾ Para executar tal função, o órgão possui uma porção composta de musculatura estriada e outra por musculatura lisa, que serão responsáveis por mecanismos distintos de contração.

A musculatura da parede faríngea e do terço superior do esôfago é composta por *músculo estriado* e, portanto, as ondas peristálticas nessas regiões são controladas por impulsos em fibras nervosas motoras de músculos esqueléticos dos nervos glossofaríngeo e vago, sendo a acetilcolina (ACh) o neurotransmissor envolvido. Nos

dois terços inferiores do esôfago, a musculatura é composta por *músculo liso*, e a sua contração se dá por um mecanismo mais complexo de interação do sistema nervoso central com o plexo neuromuscular intrínseco de Auerbach. Assim, do núcleo motor dorsal do vago saem fibras eferentes pré-ganglionares que fazem sinapses com neurônios inibitórios e excitatórios do plexo de Auerbach. Em circunstâncias normais, a via inibitória é ativada primeiro, liberando seu neurotransmissor, o óxido nítrico (NO), que promove o relaxamento das fibras musculares lisas do esôfago distal e do EEI. Este período de inibição muscular é conhecido como “período de latência”.⁽³⁾

Em uma sequência peristáltica normal, o período de latência é tão maior quanto mais distal for o segmento do esôfago, de tal forma que os segmentos proximais contraem antes dos distais (“gradiente de latência”), gerando a onda peristáltica no sentido cranio-caudal. Ao período de latência, segue-se a contração muscular, que ocorre devido à liberação de ACh pelos neurônios excitatórios do plexo mioentérico, estimulados, também, pelas fibras eferentes do núcleo motor dorsal do vago. Desta forma, a peristalse, bem como o relaxamento transitório do EEI são consequências do equilíbrio entre estímulos excitatório e inibitório.⁽¹⁾

ETIOPATOGENIA

Acalasia é um distúrbio da motilidade esofágica, com distribuição mundial, sem

preferência por sexo ou raça, cuja incidência e prevalência global variam de 0,03 a 1,63 por 100.000 pessoas por ano e 1,8 a 12,6 por 100.000 pessoas por ano, respectivamente.⁽²⁾

Essa afecção pode ser primária ou secundária, tendo, esta última, como etiologia a doença de Chagas.⁽²⁾ O atual dilema clínico da acalasia deve-se principalmente à sua patogênese pouco clara. Diversos estudos heterogêneos provaram que há uma degeneração seletiva das células ganglionares inibitórias do plexo mioentérico de Auerbach presente no corpo do esôfago e no EEI.^(2,3) Dessa maneira, a perda da regulação inibitória provoca um desequilíbrio entre os estímulos excitatório e inibitório, com predomínio da atividade colinérgica, o que leva ao déficit de relaxamento do EEI e à aperistalse pela perda do gradiente de latência ao longo do corpo do esôfago.⁽²⁾

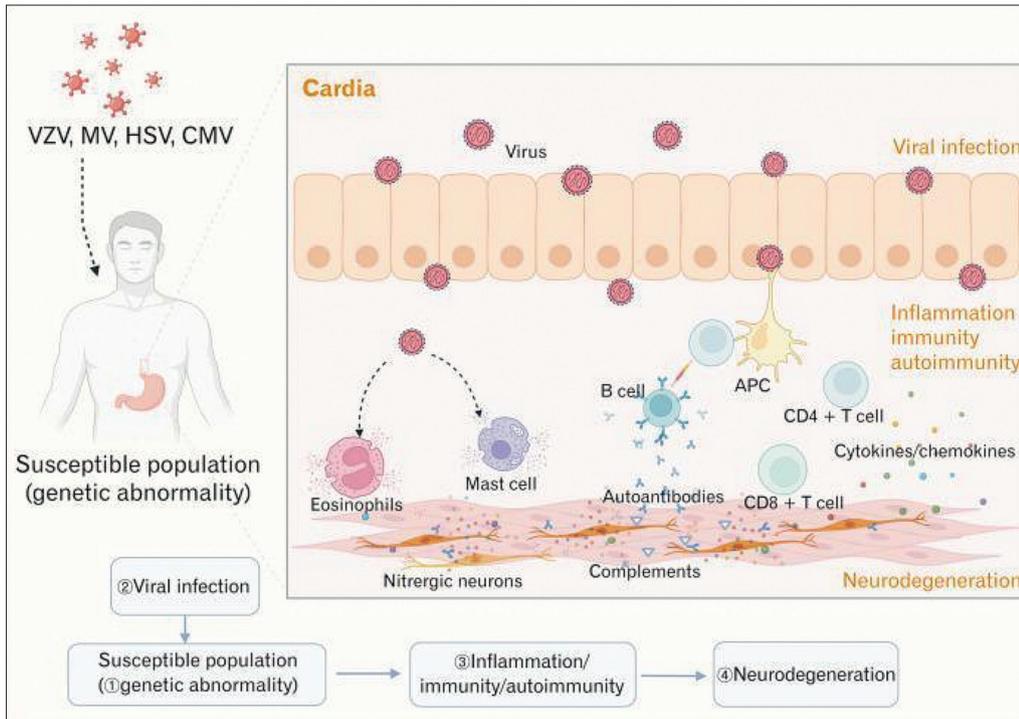
A possível hipótese de patogênese da acalasia envolve diferentes variáveis, como a presença de indivíduos suscetíveis, com antecedentes genéticos e que são afetados por vírus (como *Varicella zoster*, papiloma humano ou *Herpes simplex*) ou mesmo outros fatores ambientais. Assim, é desencadeada uma resposta autoimune que envolve diversos mediadores, como citocinas, quimiocinas, autoanticorpos, complementos e enzimas proteolíticas extracelulares. Da mesma forma, mastócitos, eosinófilos e linfócitos T interagem entre si para mediar a inflamação, causando a degeneração ou perda de neurônios inibitórios do plexo nervoso mioentérico, como ilustrado no

Quadro 1.⁽³⁾ Análises histológicas mostraram infiltração de linfócitos citotóxicos expressando marcadores ativos,⁽¹⁾ todavia alguns estudos não mostraram esta associação em espécimes analisadas, sendo ainda desconhecido o antígeno responsável por desencadear este processo.

Há outras teorias que tentam explicar a etiologia da acalasia idiopática, como a autoimunidade: a presença de anticorpos antineurônios mioentéricos demonstrou que o soro de pacientes com acalasia pode induzir mudanças fenotípicas e funcionais em neurônios mioentéricos, mimetizando a doença,⁽²⁾ fato que não ocorre ao serem usados soros de indivíduos controle (normais) ou com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Um estudo de caso controle combinado incluindo 6.769 pacientes com acalasia e 27.076 controles descobriu que a incidência de doenças autoimunes em pacientes com acalasia era significativamente maior do que nos controles, apoiando a hipótese de que a acalasia tem um componente autoimune.⁽³⁾

QUADRO CLÍNICO

O sintoma cardinal da acalasia é a disfagia, que se dá tanto para alimentos sólidos (91%) quanto para líquidos (85%), além da regurgitação de alimentos leves não digeridos ou saliva.⁽⁵⁾ Dor retroesternal e perda ponderal também são comuns e, de forma menos frequente, pirose e achados respiratórios, como tosse noturna, broncoaspiração e pneumonia.



Quadro 1
Fisiopatologia da
acalasia.⁽²⁾

Os pacientes frequentemente relatam desconforto em queimação retroesternal semelhante à azia típica da doença do refluxo gastroesofágico.⁽²⁾ Isso pode ocorrer devido ao refluxo gastroesofágico ou à irritação direta do revestimento esofágico por alimentos, comprimidos ou produção de lactato por fermentação bacteriana de carboidratos retidos.

Imprescindível ressaltar a perda de qualidade de vida experimentada pelos portadores de acalasia, os quais, quando comparados com pessoas sem a doença, evidenciam maiores limitações físicas, dificuldade no trabalho, maior ansiedade e problemas na vida social.

DIAGNÓSTICO COMPLEMENTAR

Endoscopia digestiva alta (EDA), esofagograma baritado e manometria esofágica são três exames bem estabelecidos e frequentemente complementares no estabelecimento do diagnóstico de acalasia.⁽²⁾

Endoscopia digestiva alta (EDA)

Em caso de suspeita clínica de acalasia, a EDA deve ser o primeiro exame a ser realizado, visto que a perda de peso significativa a curto prazo em pacientes idosos com suspeita de acalasia deve alertar os profissionais para a possibilidade de pseudoacalasia. Tal condição pode ser

decorrente de tumores do esôfago e da cárdia; anéis; membranas; estenoses esofágicas e doenças infiltrativas (como linfoma e esofagite eosinofílica).⁽⁵⁾

Os achados endoscópicos dos pacientes portadores de acalasia são muito variáveis. Nos estágios iniciais da doença, a EDA pode ser normal e, em estágios mais avançados, pode-se evidenciar um esôfago dilatado (megaesôfago), sigmoide (dolico-megaesôfago) e até o alimento retido em seu lúmen,⁽³⁾ além de uma maior resistência à passagem do aparelho pela junção esôfago-gástrica (JEG).⁽³⁾

Esofagograma baritado temporizado (EBT)

O estudo radiológico do esôfago é um elemento importante na avaliação diagnóstica desses pacientes. A radiografia simples de tórax já pode trazer alterações suspeitas, como o alargamento do mediastino, nível de ar/líquido no mediastino e alterações pulmonares sugestivas de aspiração crônica. Porém, é o esofagograma baritado temporizado (EBT) que dá informações mais precisas sobre a anatomia e a fisiologia do esôfago.⁽⁶⁾ Neste exame, são administrados cerca de 100ml de contraste baritado ao paciente e, a seguir, são feitas radiografias sequenciais nos minutos 1, 2 e 5 após a ingestão do contraste.⁽⁷⁾ Os achados radiológicos típicos são: esôfago dilatado, afilamento na altura da JEG (aspecto de “bico de pássaro”) e esvaziamento

inadequado do bário, que forma um nível de ar com líquido.⁽⁶⁾ É válido, contudo, ressaltar que um exame normal não exclui o diagnóstico de acalasia inicial.⁽⁶⁾

O EBT pode ter, ainda, valor prognóstico, predizendo falha terapêutica de uma forma mais objetiva. Rohof e col.,⁽⁸⁾ em um estudo com 41 pacientes, determinaram que a altura coluna de bário, no minuto 5, maior que 5cm era considerada como esvaziamento incompleto do esôfago, sendo, portando, um marcador de falência terapêutica.

Manometria esofágica

O exame considerado padrão ouro para o diagnóstico da acalasia é a manometria esofágica, cujos achados de aperistalse e de relaxamento incompleto ou ausente do EEI, na ausência de obstrução mecânica, confirmam o diagnóstico.⁽²⁾

Todos os sistemas de manometria esofágica têm como objetivo medir a duração e a amplitude dos eventos contráteis do esôfago e de seus esfíncteres. Tais sistemas contêm sensores de pressão em um cateter fino e flexível, que converte a pressão intraluminal em um sinal elétrico.⁽¹⁾ Este sinal é amplificado, gravado e disposto, como ondas, na manometria esofágica convencional (MEC) ou como contornos topográficos coloridos, na manometria esofágica de alta resolução (MEAR).⁽¹⁾

A MEC dispõe de poucos sensores, geralmente de 4 a 8, distribuídos

longitudinalmente, espaçados entre si por 3cm a 5cm.⁽¹⁾ Algumas sondas com 8 sensores apresentam os 4 longitudinais e mais 4 dispostos radialmente. Esse espaçamento entre os sensores impede a análise da atividade motora entre eles, levando à formação de “pontos cegos”.⁽¹⁾ Além disso, na avaliação de pacientes com suspeita de acalasia, pode-se observar que, durante a deglutição, há a contração da musculatura longitudinal do esôfago, que promove um encurtamento do órgão e, por conseguinte, o deslocamento cefálico dos esfíncteres, que passam a não mais pressionarem os sensores, dando a falsa impressão de relaxamento, conhecida como “pseudorrelaxamento”.⁽¹⁾ Por ter poucos sensores, o estudo do esôfago deve ser segmentado, analisando-se, de forma separada, o EEI, o corpo e o EES, o que faz com que a sonda tenha que ser constantemente reposicionada.⁽¹⁾

O conceito de “alta resolução” foi introduzido por Ray Clouse,⁽⁹⁾ que desenvolveu um cateter com sensores a cada centímetro, totalizando até 36 sensores, o que permitiu, pela primeira vez, um panorama completo da função motora do esôfago, tornando possível a monitoração contínua da pressão intraluminal por toda a extensão do órgão, eliminando os “pontos cegos” de pressão, existentes na MEC.⁽⁹⁾

À manometria de alta resolução, Ray Clouse e col.⁽⁹⁾ associaram a disposição topográfica da pressão (DTP), em um formato tridimensional: no eixo X está a localização

anatômica; no Y, o tempo e no Z, a amplitude.⁽⁹⁾ Após, cores foram atribuídas às pressões, com cores frias correspondendo a pressões menores e cores quentes, a pressões mais elevadas. Desta forma, a amplitude pressórica foi convertida em um espectro colorimétrico onde pontos isobáricos têm a mesma cor.^(9,10) Por fim, os dados foram plotados em um formato colorido bidimensional, cujo eixo X corresponde ao tempo, o Y à posição anatômica e as cores às pressões.^(9,10) A criação deste espectro colorimétrico, também conhecido como “contornos isobáricos” ou “*Clouse plots*”, permitiu a melhor visualização das variações de pressão da contração esofágica, tornando o aprendizado mais intuitivo e prático, tanto para profissionais com experiência em motilidade, como para iniciantes (Figura 1).^(11,12)

Além disso, Roman e col.⁽¹³⁾ realizaram um estudo randomizado no qual 124 pacientes foram submetidos à manometria convencional e 123 pacientes foram submetidos à topografia de pressão esofágica para determinar a acurácia diagnóstica na disfagia inexplicada. Este estudo relatou maior rendimento no diagnóstico de acalasia (26% vs 12%) e maior grau de confirmação diagnóstica no acompanhamento (89% vs 81%) com topografia de pressão esofágica em comparação com a MEC, respectivamente. Da mesma forma, estudos adicionais apoiaram altas taxas de concordância inter e intra-avaliadores para acalasia.⁽¹³⁾

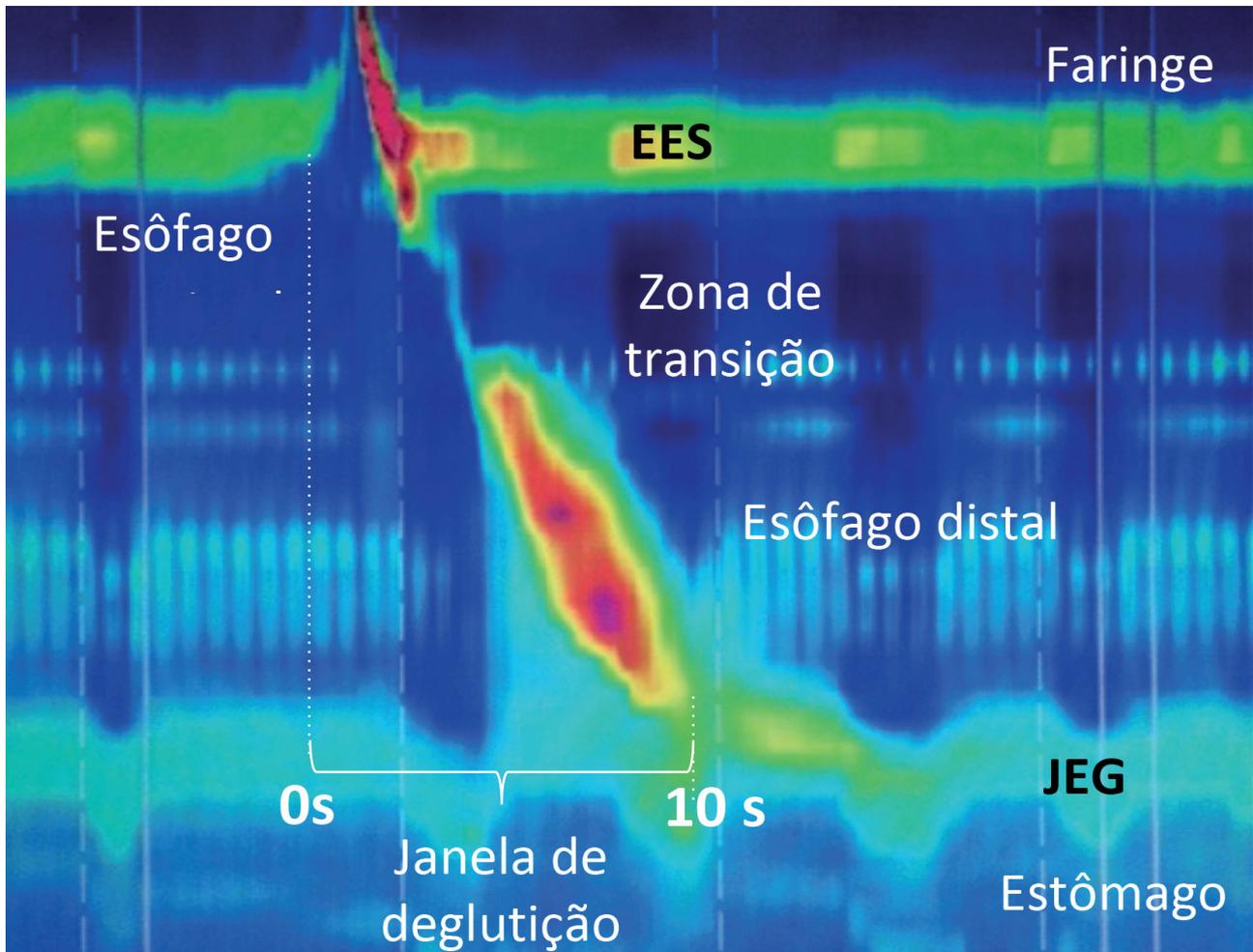


Figura 1

Espectro colorimétrico de uma onda peristáltica normal. Notam-se duas zonas de alta pressão, que correspondem ao esfíncter esofágico superior (EES) e à junção esôfago-gástrica (JEG). Entre o EES e a JEG, percebemos a onda peristáltica ocorrendo no sentido crânio-caudal, conforme o gradiente de latência. Os sensores de pressão estão dispostos da hipofaringe ao estômago, permitindo a delimitação espacial de todo o esôfago. A janela de deglutição corresponde aos 10 segundos que se seguem à abertura do EES ou ao período de abertura do EES até o fim da contração peristáltica (nos casos em que há peristalse).

Uma vantagem adicional do método é o fato de não ser mais necessário o reposicionamento da sonda durante o exame. Na MEAR, todas as estruturas são estudadas de uma só vez, já que os sensores contemplam desde o EES até a JEG, reduzindo, consideravelmente, o tempo de exame e o desconforto do paciente durante sua execução.⁽¹⁰⁾

Com a adoção da alta resolução e da DTP colorimétrica, chamadas de MEAR, fez-se necessária uma nova classificação da motilidade esofágica, diferente daquela usada para sistemas de MEC. Desta forma, Pandolfino e col.⁽¹⁴⁾ caracterizaram as diversas nuances da motilidade esofágica de 75 voluntários normais e de 400 pacientes com

distúrbios motores do esôfago, sob a ótica da alta resolução e, em 2008, publicaram uma nova classificação dos distúrbios motores do esôfago, chamada de Classificação de Chicago (CC).⁽¹⁵⁾

Os principais parâmetros da MEAR relevantes para o diagnóstico da acalasia são os que se seguem:

Estudo da junção esôfago-gástrica (JEG)

A JEG é composta pelo EEI e pela crura diafragmática (CD), não sendo a pressão exercida por esta última influenciada e inibida pela deglutição. Assim, salvo nos pacientes que possuem hérnia de hiato, o que é medido, objetivamente, é a função da JEG e não apenas o relaxamento do EEI.

Como dito anteriormente, devido à contração da musculatura esofágica longitudinal, há um encurtamento do esôfago durante a deglutição, o que promove o deslocamento cranial do EEI, que pode variar de 2 a 9 centímetros. Tal deslocamento

proximal faz com que o EEI deixe de impressionar o sensor da sonda de manometria convencional, gerando a falsa sensação de relaxamento do esfíncter. Este evento pode contribuir para o subdiagnóstico da acalasia.⁽¹⁶⁾ Desta forma, a medida pontual do *nadir* de pressão do EEI observada pela MEC é pouco sensível para a detecção de anormalidades no relaxamento da JEG.⁽¹⁶⁾

Com o advento da MEAR, uma nova medida para o estudo da JEG foi desenvolvida, a pressão integrada de relaxamento (PIR). Este parâmetro é definido como a mediana dos menores valores pressóricos da JEG acumulados em 4 segundos, contínuos ou não, durante a janela de relaxamento da deglutição. Esta última se inicia com a abertura do EES e vai até o fim da contração peristáltica ou, nos casos de aperistalse, dura 10 segundos.⁽¹⁶⁾

A Tabela 1, adaptada de Ghosh e col.⁽²⁰⁾ por Kahrilas e col.,⁽¹⁷⁾ mostra que há ganho na acurácia diagnóstica do déficit de relaxamento quando comparamos a PIR com o *nadir* de pressão.⁽²⁰⁾

Tabela 1

Correlação entre as medidas pressóricas e acurácia diagnóstica.

Relaxamento da JEG	Sensibilidade para acalasia (%)	Falso positivo (%)	Falso negativo (%)
<i>Nadir</i> de pressão pela MEC (≥ 7 mmHg)	52	0	48
<i>Nadir</i> de pressão na MEAR (≥ 10 mmHg)	69	0	31
PIR (≥ 15 mmHg)	97	0	3

CLASSIFICAÇÃO DA ACALASIA EM SUBTIPOS

Como dito anteriormente, o diagnóstico da acalasia se dá pelo relaxamento incompleto ou ausente do EEI. Atualmente sabemos que o corpo esofágico pode apresentar diferentes padrões motores classificando a doença em três subtipos (Figura 2):

- Subtipo I (acalasia clássica), ausência de pressurização distal > 30 mmHg em mais de 8 das 10 deglutições;
- Subtipo II, pressurização pan-esofágica > 30 mmHg em pelo menos 2 das 10 deglutições;

- Subtipo III (acalasia espástica), 2 ou mais contrações distais prematuras.

Essa classificação foi criada com o objetivo de diferenciar as características patogênicas e prever a resposta à terapia de cada uma delas.

Cada subtipo difere em prevalência e grau de dilatação esofágica. Algumas evidências observacionais atuais demonstram que pode haver mudanças nos subtipos da doença entre os pacientes.⁽²⁾

Desta forma, com a MEAR, o diagnóstico de acalasia está estabelecido com a elevação da PIR, associada a alterações da peristalse.

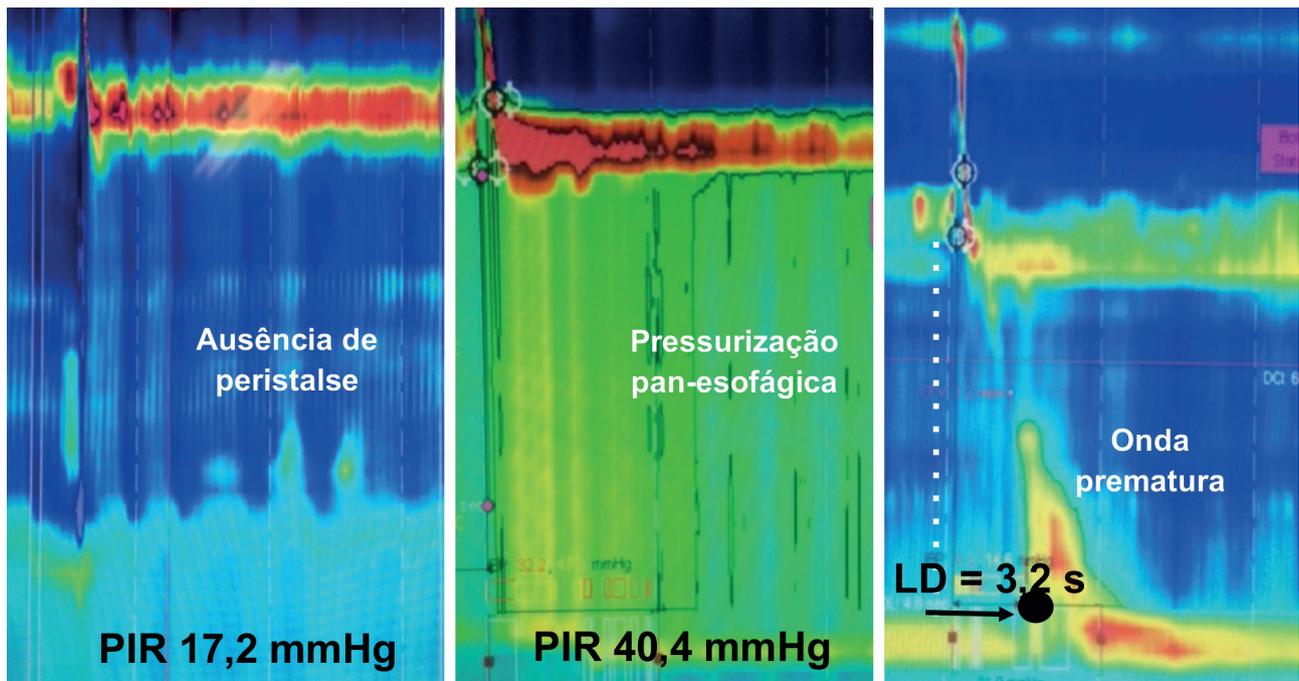


Figura 2

Padrões manométricos dos subtipos da acalasia. Tipo 1 - aperistalse do corpo; tipo II - pressurização pan-esofágica; tipo III - onda prematura no esôfago distal (LD < 4,5s).

TRATAMENTO

O objetivo primário no tratamento da acalasia é aliviar a obstrução funcional ao trânsito do esôfago, facilitando, assim, o esvaziamento do órgão.⁽⁶⁾ Existem cinco modalidades terapêuticas bem estabelecidas: o tratamento farmacológico, a denervação química pela injeção de toxina botulínica (ITB), a dilatação pneumática da cárdia (DPC), a miotomia laparoscópica a Heller (MLH) e, mais recentemente, a miotomia endoscópica peroral (MEPO).⁽⁶⁾

Tratamento farmacológico

A terapia farmacológica é a opção de tratamento menos eficaz na acalasia,⁽²⁾ com taxa de resposta extremamente variável, indo de 0% a 75%.⁽²⁸⁾ Está baseada em substâncias que levam ao relaxamento da musculatura lisa, como bloqueadores de canal de cálcio (nifedipina – 10mg a 30mg, administrada 30 a 45 minutos antes das refeições), nitratos (dinitrato de isossorbida – 5mg a 10mg, administrados 15 minutos antes das refeições) e inibidores da 5-fosfodiesterase.⁽²⁶⁾

Os relaxantes da musculatura lisa são fármacos que reduzem a pressão do EEI, levando a um alívio temporário da disfagia.⁽²⁶⁾ Os nitratos agem aumentando a concentração de NO nas células da musculatura lisa, ativando a guanilato ciclase, com subsequente aumento na síntese de GMP (monofosfato de guanosina) cíclico. O GMP cíclico leva à desfosforilação da cadeia leve da miosina e, por conseguinte,

à inibição da contração. Logo, o NO age como um neurotransmissor inibidor não adrenérgico/não colinérgico.⁽²⁶⁾

Os bloqueadores de canais de cálcio, por sua vez, agem bloqueando a ação do cálcio, o qual é fundamental para a contração da musculatura lisa.⁽²⁶⁾ Os nitratos, quando comparados aos bloqueadores do canal de cálcio, levam menos tempo para atingir seu efeito máximo (3 a 27 minutos *vs* 30 a 120 minutos) e têm um índice de melhora dos sintomas maior (53% a 87% *vs* 0% a 75%). Todavia, os nitratos causam muitos efeitos colaterais, como cefaleia, náusea e vômitos, eritema, hipotensão postural, o que, muitas vezes, faz com que o uso da nifedipina seja preferido.

O uso do sildenafil, um inibidor da 5-fosfodiesterase, como tratamento para acalasia, é mais recente. A 5-fosfodiesterase atua degradando o GMP cíclico, logo, ao inibir esta enzima, o sildenafil permite um acúmulo de GMPc na célula, o que leva ao relaxamento da musculatura lisa.⁽²⁷⁾ Borlototti e col.⁽²⁸⁾ em um estudo duplo-cego, randomizado, mostraram que o uso de 50mg de sildenafil levava à redução do tônus do EEI, da pressão residual e da amplitude das ondas.⁽²⁷⁾ No entanto, alguns fatores limitam o uso destes agentes como tratamentos definitivos: curta duração de ação (menos de 60 minutos), melhora limitada dos sintomas, queda da eficácia ao longo do tempo, efeitos colaterais importantes, como hipotensão, cefaleia, tonteados, edema periférico, eventos cardiovasculares.

A ação dos fármacos é curta, entre 30 e 120 minutos, o que requer múltiplas doses diárias, gerando uma taxa de efeito colateral elevada, com 30% dos pacientes apresentando cefaleia, hipotensão e/ou edema de membros inferiores.^(2,28) Desta forma, o tratamento farmacológico é reservado somente para aqueles que não têm condições clínicas de serem submetidos a procedimentos invasivos ou que se recusam a submeter-se a tais procedimentos.⁽²⁸⁾

Tratamento endoscópico

O manejo endoscópico da acalasia é uma opção bem estabelecida e dispõe de três modalidades: ITB, DPC e MEPO.⁽⁶⁾

Injeção de toxina botulínica (ITB)

A toxina botulínica é um potente inibidor da liberação de ACh na fenda sináptica, levando a uma paralisia temporária da musculatura do EEI. Este procedimento inibe o componente neurogênico da pressão do EEI, não inibindo, porém, o componente miogênico. O protocolo padrão para injeção endoscópica de toxina botulínica consiste na injeção de 100 unidades de toxina botulínica nos quatro quadrantes, 1cm acima da JEG.⁽²⁹⁾ Nenhum aumento de eficácia foi demonstrado com doses maiores.

É um procedimento considerado muito seguro, e eventos adversos sérios, como mediastinite ou reações alérgicas, são extremamente raros.⁽²⁾

Uma revisão sistemática da literatura e metanálise observou o desfecho clínico de 730 pacientes com acalasia e tratados com ITB.⁽²²⁾ O sucesso foi definido como Eckardt ≤ 3 , que foi atingido em 77% num seguimento de 1 a 6 meses. A pressão do EEI também teve uma redução de 38,2 mmHg para 22,3 mmHg após ITB, sem evidência de desenvolvimento de doença do refluxo.

Outra revisão analisou a resposta inicial e encontrou um resultado de 75%, com mais de 50% dos pacientes recaindo e necessitando de novas aplicações entre 6 a 24 meses,⁽²⁹⁾ sendo então a durabilidade da resposta clínica a sua principal limitação. A toxina botulínica pode fornecer resultados eficazes de tratamento inicial com eficácia apenas ligeiramente inferior em comparação com a miotomia; no entanto, esse benefício do tratamento se dissipa rapidamente com o tempo, tornando-o uma intervenção abaixo do ideal para pacientes com expectativa de vida razoável e adequados para intervenções endoscópicas ou cirúrgicas.⁽²²⁾

Os principais preditores de má resposta são a ausência de resposta sintomática inicial satisfatória e pressão do EEI ≥ 18 mmHg à MEC após o procedimento.

Além da resposta limitada, a injeção repetida de toxina botulínica resulta em fibrose entre as camadas mucosa e muscular, o que dificulta, posteriormente, a realização da miotomia laparoscópica a Heller (MLH). Em pacientes com ITB prévia, é mais difícil delimitar os planos anatômicos

durante a MLH (delimitação possível em 100% dos pacientes virgens de tratamento endoscópico e em 25% dos pacientes com ITB prévia), o que aumenta a taxa de perfuração esofágica (0% *vs* 50%), aumenta o tempo de permanência no hospital após o procedimento (26 dias *vs* 72 dias) e reduz a resposta clínica (87% *vs* 50%).⁽³¹⁾

Em 2014, uma revisão Cochrane de sete trabalhos randomizados e controlados, comparando ITB com a DPC, incluiu 178 pacientes e mostrou que não houve diferença na remissão dos sintomas e na pressão do EEI entre os dois grupos, no primeiro mês após os procedimentos. Todavia, 6 e 12 meses após, o índice de remissão dos sintomas foi menor no grupo ITB, quando comparado ao grupo DPC (52% *vs* 81%, $p = 0,0015$ e 36,5% *vs* 73%, $p = 0,0002$).⁽³²⁾ Assim, a injeção de toxina botulínica raramente deve ser usada como terapia de primeira linha para acalasia e é reservada principalmente para pacientes que não são candidatos à terapia definitiva.

Dilatação pneumática da cárdia (DPC)

Por muitos anos, a dilatação pneumática endoscópica foi o tratamento de escolha, levando ao sucesso terapêutico em 70% a 80% dos casos.⁽³³⁾ Embora a miotomia cirúrgica tenha uma taxa de resposta maior que uma única dilatação pneumática, parece que uma série de dilatações é uma alternativa razoável à cirurgia. Um estudo randomizado comparou esse tipo

de estratégia, dilatações graduadas *versus* miotomia cirúrgica, constatando ser de eficácia semelhante.⁽³³⁾

Não há um protocolo definido, mundialmente, que padronize o número de dilatações e o intervalo entre elas, mas é bem estabelecido o fato de que as dilatações devem começar com o balão de menor diâmetro.⁽³³⁾

A resposta à terapia pode estar relacionada a alguns parâmetros clínicos pré-procedimento, como a idade (favorável se acima de 45 anos), sexo (mais favorável entre mulheres do que em homens), diâmetro esofágico (inversamente relacionado à resposta) e subtipo de acalasia (tipo II melhor que I e III).⁽²⁵⁾

A complicação mais grave associada à DPC é a perfuração esofágica, com uma taxa média global em mãos experientes (mais de 100 pacientes tratados) de 1,9% (variação de 0% a 16%).⁽⁴²⁾ Outro evento adverso perioperatório é o sangramento que necessita de intervenção, sendo este menos comum que a perfuração.

É importante destacar que a necessidade de mais de uma dilatação não indica falha terapêutica, uma vez que a dilatação “sob demanda” é, atualmente, aceita como uma abordagem possível na acalasia, tendo uma taxa de sucesso que varia de 89% a 93%. No entanto, pacientes com um resultado ruim ou recorrência rápida da disfagia provavelmente não responderão a dilatações adicionais.

Miotomia endoscópica peroral (MEPO)

Recentemente, a MEPO, um procedimento endoscópico minimamente invasivo que consiste na criação de um túnel submucoso seguida da miotomia da camada muscular circular interna (Figura 3), tem mostrado resultados promissores.⁽³⁴⁾ A realização das primeiras miotomias endoscópicas, em humanos, se deu em 2010, por Haruhiro Inoue, no Showa University Northern Yokohama Hospital, no Japão.⁽³⁴⁾

O procedimento resultou em melhora significativa do escore de Eckardt em todos os 17 pacientes (média de 10 para 1,3) e em queda da pressão basal do EEI (média de 52,4 mmHg para 19,9 mmHg). Em 2016, uma metanálise incluiu 36 estudos, com 2.373 pacientes submetidos à MEPO, e evidenciou uma taxa de sucesso clínico (escore de Eckardt ≤ 3) de 98%.⁽³⁵⁾

Em nova metanálise, com cerca de 7.000 pacientes, incluindo mais de 70 estudos coorte, a MEPO se mostrou mais efetiva em comparação à miotomia endoscópica a Heller, melhorando a disfagia em 12 meses (93,5% vs 91%) e em 14 meses (92,7% vs 90,0%).⁽³⁵⁾

Uma das áreas mais comumente utilizadas na acalasia para MEPO tem sido seu uso na acalasia tipo III. Pacientes com acalasia tipo III apresentam contratilidade obstrutiva do esôfago distal e observou-se que apresentam menor resposta às terapias disruptivas do EEI (miotomia de Heller ou dilatação pneumática – DP, em inglês) do que aqueles com acalasia tipo I ou tipo II. Um benefício do MEPO envolve o fato de que o comprimento da miotomia pode ser adaptado com o potencial de incluir o comprimento de todo o músculo liso do esôfago, se necessário. Esse comprimento

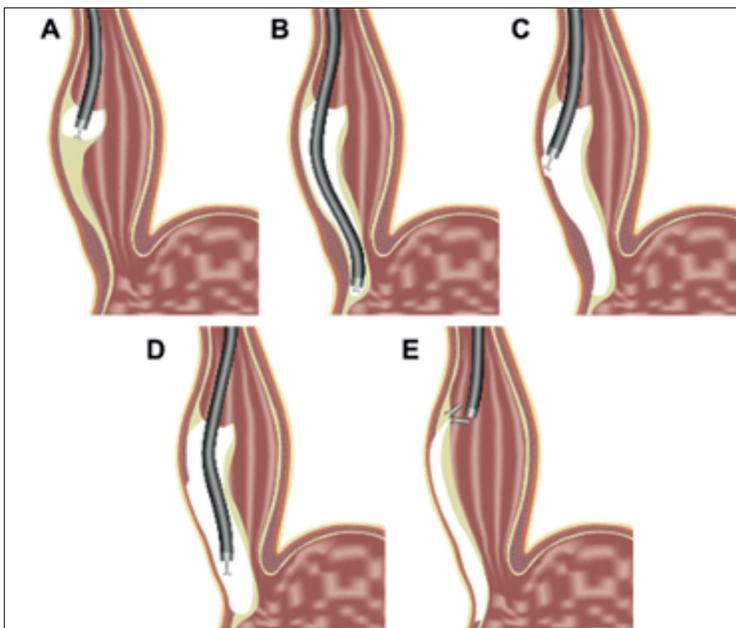


Figura 3

Técnica da MEPO. (A) Depois da injeção de submucosa com salina, a mucosotomia é realizada e a dissecção do túnel da submucosa é iniciada. (B) A dissecção da submucosa é estendida até a cárdia. (C) Iniciada a miotomia e dissecada a camada muscular circular. (D) Estendida a miotomia até a muscular da cárdia por aproximadamente 2cm. (E) Fechamento da mucosotomia com o uso de cliques endoscópicos.

pode ser adaptado aos achados do comprimento do segmento espástico observado na manometria esofágica de alta resolução.⁽²²⁾

Uma revisão sistemática e metanálise de 2017 observou que para 116 pacientes estudados com acalasia tipo III, a taxa ponderada do conjunto para sucesso clínico da MEPO foi de 92%. Um estudo de 2017 relatou os resultados de 32 pacientes com acalasia tipo III submetidos à MEPO em um único centro. Após um acompanhamento médio de 27 meses, 90,6% dos pacientes alcançaram alívio dos sintomas, com média de ES pré-tratamento de 7,2 e pós-tratamento de 1,4 ($P < 0,001$).⁽²⁸⁾

Em contrapartida, houve maior incidência de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) na MEPO.⁽³⁶⁾ A DRGE é o principal evento adverso da MEPO, também presente na miotomia a Heller, sendo um assunto conflitante, com prevalência de 20% a 57% em alguns estudos. As comorbidades em que se tem consenso de serem contraindicação ao procedimento seriam: doença pulmonar grave; coagulopatia significativa; ablação, mucosetomia ou dissecação de submucosa no esôfago, e radiação torácica prévia.

As principais complicações do procedimento foram enfisema subcutâneo (7,5%), pneumoperitônio (6,8%) e sintomas de refluxo gastroesofágico (8,5%) e sangramento (0,2%).⁽²⁷⁾ A MEPO tem sido interpretada como uma mudança de paradigma no tratamento da acalasia, sendo essencialmente um procedimento endoscópico com a conveniência de ser menos invasivo, e se

mostrando ser igualmente eficaz à miotomia cirúrgica já testada por tantos anos.

O primeiro estudo a analisar o valor preditivo dos subtipos de acalasia à resposta clínica foi o conduzido por Pandolfino e col.⁽¹⁸⁾ Foram avaliados, retrospectivamente, 1.000 manometrias esofágicas de alta resolução. Destas, 83 tiveram o diagnóstico de acalasia. A distribuição entre os subtipos e a resposta clínica foi a que se segue: 7/16 (44%) subtipo I; 38/46 (83%) subtipo II e 2/21 (9%) subtipo III. Diversos tratamentos foram avaliados, como injeção de toxina botulínica (ITB), dilatação pneumática da cárdia (DPC) e miotomia laparoscópica a Heller (MLH). Os autores concluíram, então, serem os subtipos de acalasia importantes preditores de resposta clínica, tendo o subtipo II maior probabilidade de resposta a qualquer tratamento e o tipo III, menor.⁽¹⁸⁾

Pratrap e col.⁽²¹⁾ conduziram um estudo prospectivo e avaliaram a resposta clínica somente ao tratamento endoscópico de DPC em pacientes com acalasia. A distribuição entre os subtipos e a resposta ao tratamento são os que se seguem: 14/22 (63%) subtipo I; 18/20 (90%) subtipo II e 1/3 (33%) subtipo III. Aqui, também, o critério considerado como resposta positiva ao tratamento foi o relato subjetivo de melhora do paciente. Os autores concluíram que o tipo II apresentava melhor resposta clínica à DPC.⁽²¹⁾

Em um estudo prospectivo na população chinesa, analisou-se diversos tratamentos para acalasia, como ITB, DPC e MLH, cuja

resposta foi a que se segue: 5/21 (24%) subtipo I; 22/34 (65%) subtipo II e 0/4 (0%) subtipo III. O grupo concluiu que o tipo II é o que apresenta a melhor resposta clínica aos tratamentos.⁽²³⁾

Lee, J.Y e col.⁽³⁴⁾ analisaram, retrospectivamente, pacientes com acalasia usando a MEC e a MEAR. Os tratamentos aos quais cada paciente foi submetido variaram e, muitas vezes, o mesmo paciente passou por duas modalidades terapêuticas. Os dados de boa resposta clínica são: 10/16 (63%) subtipo I; 14/20 (70%) subtipo II; 5/5 (100%) subtipo III. Todos os pacientes do subtipo III foram tratados somente com bloqueadores do canal de cálcio, todos com boa resposta clínica. Os autores concluíram que, talvez, o subtipo III possa se tratar de uma outra entidade clínica.

Em estudo prospectivo, com uso exclusivo de MEAR, foi avaliada a resposta à DPC de 25 pacientes com acalasia. A taxa de resposta entre os subtipos foi a que se segue: 6/6 (100%) subtipo I; 15/15 (100%) subtipo II e 3/4 (66%) subtipo III. Apesar do número pequeno de pacientes, os autores concluíram que a DPC é um bom tratamento de primeira linha para acalasia, tendo o tipo III tendência a uma pior resposta terapêutica. Entretanto, o *p* valor de resposta entre os grupos não foi mostrado. Além disso, foi observado que há dois preditores de resposta clínica à DPC ($p < 0,05$): idade avançada e pressão residual do EEI menor do que 15 mmHg, após a DPC.⁽²²⁾

Greene e col.⁽¹⁹⁾ publicaram um estudo retrospectivo avaliando a resposta entre os três subtipos à miotomia (laparoscópica ou endoscópica). Todos os subtipos foram classificados usando a MEAR e o resultado é o que se segue: 8/10 (80%) subtipo I; 28/30 (93%) subtipo II; 8/9 (89%) subtipo III. Os autores concluíram que não houve diferença de resposta clínica entre os subtipos.

Em um estudo retrospectivo foi avaliada a resposta à miotomia laparoscópica a Heller (MLH) entre os três subtipos: 12/13 (92%) subtipo I; 53/54 (98%) subtipo II e 5/5 (100%) subtipo III. Os autores concluíram que não houve diferença de resposta entre os subtipos manométricos.⁽²³⁾

Salvador e col.⁽²⁴⁾ avaliaram, retrospectivamente, a resposta à MLH dos pacientes com acalasia. Dos 246 pacientes incluídos no estudo, apresentaram resposta clínica ao tratamento 82 dos 96 com subtipo I (85%), 121 dos 127 com subtipo II (95%) e 16 dos 23 com subtipo III (69%). O grupo concluiu, então, que os pacientes com subtipo II apresentavam a melhor resposta ao tratamento cirúrgico de MLH.⁽²⁴⁾

Rohof e col.⁽²⁵⁾ também se propuseram a avaliar o desfecho clínico entre os subtipos de acalasia. Dos pacientes incluídos no estudo, apresentaram boa resposta 36 dos 44 com subtipo I (81%), 110 dos 114 com subtipo II (96%) e 12 dos 18 com subtipo III (66%). Como conclusão, um percentual maior de pacientes com subtipo II apresentou resposta clínica aos tratamentos propostos.⁽²⁵⁾

Tratamento cirúrgico

Com o advento da cirurgia laparoscópica minimamente invasiva, a miotomia cirúrgica evoluiu, tornando-se um dos tratamentos mais eficazes para a acalasia.⁽³⁰⁾ A técnica consiste na incisão longitudinal das camadas musculares interna e externa não só da região do EEI, mas de forma estendida pelo esôfago distal por 5cm a 7cm e, distalmente, na parede gástrica por 2cm a 3cm.⁽³⁰⁾

À miotomia, foi combinada a fundoplicatura para evitar a ocorrência de refluxo no pós-operatório. Entre as possíveis técnicas de fundoplicatura temos a parcial anterior, (“à Dor”) ou posterior (de Toupet). Em um estudo randomizado e controlado, Richards e col mostraram que os sintomas de refluxo gastroesofágico podem ser reduzidos de 47,6% para 9,1% com a adição da fundoplicatura anterior à miotomia cirúrgica.⁽³⁷⁾ A fundoplicatura parcial tem sido preferida à total, à Nissen, pois esta última apresenta uma taxa maior de disfagia, no pós-operatório (2,8% vs 15%, p = 0,001).⁽³²⁾

Os resultados, a longo prazo, têm sido muito bons, com taxa de alívio de sintomas entre 90% a 93%,⁽³³⁾ o que faz com que a MLH seja considerada um tratamento de primeira linha para a acalasia, mesmo em pacientes com esôfago sigmoide.^(6,33)

Em 2011, um estudo prospectivo randomizado comparou a dilatação pneumática com a miotomia cirúrgica. Os dois tratamentos tiveram resultados comparáveis, quando permitida a repetição da dilatação por até 3 vezes, num prazo de 2 anos.⁽³³⁾

Em uma metanálise publicada em 2018 comparando POEM e miotomia a Heller, 53 relataram dados sobre MLH (5.834 pacientes) e 21 artigos examinaram MEPO (1.958 pacientes). As probabilidades previstas de melhora da disfagia aos 12 meses foram de 93,5% para MEPO e de 91,0% para MLH (P = 0,01), e aos 24 meses foram de 92,7% para MEPO e de 90,0% para MLH (P = 0,01).⁽²⁹⁾ Entretanto, os pacientes submetidos à MEPO tiveram maior probabilidade de desenvolver sintomas de DRGE evidenciada por esofagite erosiva ou por monitoramento de pH. Assim, os resultados a curto prazo mostram que a MEPO é mais eficaz que a MLH no alívio da disfagia, mas está associada a uma incidência muito elevada de refluxo patológico.⁽²⁹⁾

O esôfago bastante dilatado ou o sigmoide são considerados marcadores de doença avançada, associados a doença não tratada ou a falha terapêutica.⁽⁶⁾ Nestes pacientes, a esofagectomia é considerada o tratamento definitivo, contudo esta opção tem elevada morbidade e mortalidade. Alguns estudos têm mostrado bons resultados da MLH em pacientes com dolicoesôfago, o que sugere que a esofagectomia deve ser reservada para casos de falha da cardiomiectomia cirúrgica ou, até mesmo, de falha após DPC ou MEPO.⁽⁶⁾

Recentemente, a miotomia a Heller robótica assistida (MHRA) parece oferecer desfechos clínicos semelhantes aos da MLH, com uma taxa menor de complicações intraoperatórias, todavia seu alto

custo ainda é um fator limitante para a disseminação da técnica.

SEGUIMENTO CLÍNICO

O seguimento desses pacientes, após o tratamento, não é padronizado, não havendo uma definição universal de falha terapêutica.⁽⁶⁾ A melhora dos sintomas é o parâmetro mais relevante para definir se um tratamento foi eficaz ou não. Devido a isto, diversos escores clínicos têm sido desenvolvidos para avaliar a resposta à terapêutica instituída.⁽⁶⁾

Um dos escores mais usados, mundialmente, é o escore de Eckardt (EE). Este escore atribui uma pontuação para os quatro principais sintomas/sinais da acalasia: disfagia, regurgitação, dor torácica e emagrecimento (Tabela 2).⁽³³⁾ No caso dos sintomas, a pontuação se dá da seguinte forma: caso eles estejam ausentes, 0; raros, 1; diários, 2 ou

presentes em todas as refeições, 3. Ausência de emagrecimento, 0; perda menor que 5 kg, 1; perda entre 5 e 10 kg, 2 e perda maior que 10 kg, 3.⁽³³⁾ Um EE menor ou igual a 3 indica resposta à terapia, um escore maior do que 3 aponta para falha terapêutica.

O risco de carcinoma espinocelular do esôfago aumenta significativamente na acalasia, e a taxa de incidência estimada é de aproximadamente 1 caso de câncer por 300 pacientes-ano, o que representa uma taxa de risco de 28 para o desenvolvimento de carcinoma espinocelular (CEC) de esôfago.⁽²⁾ No entanto, até hoje não há consenso sobre o rastreio de displasia nos pacientes com acalasia. As diretrizes mais recentes da Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal relatam que as estratégias de vigilância não conseguiram demonstrar melhora na sobrevida e não podem ser recomendadas com base nas evidências atuais.⁽²²⁾

Tabela 2

Escore de Eckardt

	Perda de peso (kg)	Disfagia	Regurgitação	Dor retroesternal
0	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
1	< 5	Ocasional	Ocasional	Ocasional
2	5 – 10	Diária	Diária	Diária
3	>10	Toda refeição	Toda refeição	Toda refeição

Escore de Eckardt	Implicação clínica
0 – 1	Remissão
2 – 3	Remissão
4 – 6	Falha terapêutica
>6	Falha terapêutica

CONCLUSÃO

A acalasia é uma doença degenerativa, de fisiopatologia incerta, e que gera um relaxamento inadequado do esfíncter esofágico inferior e perda da peristalse organizada no corpo esofágico. Sua etiologia é variável, podendo ser primária ou secundária a doenças motoras, como a doença de Chagas. O diagnóstico é feito através de uma clínica compatível, além da manometria esofágica de alta resolução, atual método padrão ouro. As opções de tratamento atual são variáveis, desde a

dilatação pneumática da cárdia até técnicas cirúrgicas como miotomia a Heller e a miotomia endoscópica peroral. A escolha do tratamento deve ser individualizada para cada paciente, levando em consideração o seu subtipo e fatores de risco. O seguimento após a terapêutica não é padronizado, sendo até hoje um grande desafio ao especialista. Os escores clínicos têm sido desenvolvidos para avaliar a resposta à terapêutica instituída, entretanto ainda faltam outros parâmetros para melhor acompanhamento.

REFERÊNCIAS

1. Gyawali CP, Bredenoord AJ, Conklin JL, Fox M, Pandolfino JE, Peters JH, et al. Evaluation of esophageal motor function in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(2):99-133.
2. Jia X, Chen S, Zhuang Q, Tan N, Zhang M, Cui Y, Wang J, Xing X, Xiao Y. Achalasia: The Current Clinical Dilemma and Possible Pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2023 Apr 30;29(2):145-155. doi: 10.5056/jnm22176. PMID: 37019860; PMCID: PMC10083112.
3. Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, Greer KB, Kavitt RT. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2020 Sep;115(9):1393-1411. doi: 10.14309/ajg.0000000000000731. PMID: 32773454; PMCID: PMC9896940.
4. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, Dodds WJ, Harig JM, Hogan WJ. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med.* 1987;82(3):439-46.
5. Zaninotto G, Bennett C, Boeckxstaens G, Costantini M, Ferguson MK, Pandolfino JE, et al. The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Dis Esophagus.* 2018;31(9).
6. Neyaz Z, Gupta M, Ghoshal UC. How to perform and interpret timed barium esophagogram. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(2):251-6.
7. Rohof WO, Lei A, Boeckxstaens GE. Esophageal stasis on a timed barium esophagogram predicts recurrent symptoms in patients with long-standing achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):49-55.
8. Clouse RE, Staiano A. Topography of the esophageal peristaltic pressure wave. *Am J Physiol.* 1991;261(4 Pt 1):G677-84.
9. Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A, Haroian L. Application of topographical methods to clinical esophageal manometry. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2720-30
10. Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, Siersema PD, Smout AJ. Reproducibility of esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(7):e271-6.
11. Soudagar AS, Sayuk GS, Gyawali CP. Learners favour high resolution esophageal manometry with better diagnostic accuracy over conventional line tracings. *Gut.* 2012;61(6):798-803.

12. Roman S, Huot L, Zerbib F, et al. High-resolution manometry improves the diagnosis of esophageal motility disorders in patients with dysphagia: A randomized multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(3):372–80.
13. Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):27-37
14. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(5):627-35.
15. Richter JE. High-resolution manometry in diagnosis and treatment of achalasia: help or hype. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(12):420.
16. Ghosh SK, Pandolfino JE, Rice J, Clarke JO, Kwiatek M, Kahrilas PJ. Impaired deglutitive EGJ relaxation in clinical esophageal manometry: a quantitative analysis of 400 patients and 75 controls. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;293(4):G878-85.
17. Kahrilas PJ. Esophageal motor disorders in terms of high-resolution esophageal pressure topography: what has changed? *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):981-7.
18. Bortolotti M, Coccia G, Brunelli F, Sarti P, Mazza M, Bagnato F, et al. Isosorbide dinitrate or nifedipine: which is preferable in the medical therapy of achalasia? *Ital J Gastroenterol*. 1994;26(8):379-82.
19. Bassotti G, Annese V. Review article: pharmacological options in achalasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(11):1391-6.
20. Bortolotti M, Mari C, Lopilato C, Porrazzo G, Miglioli M. Effects of sildenafil on esophageal motility of patients with idiopathic achalasia. *Gastroenterology*. 2000;118(2):253-7.
21. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, Hendrix TR, Kalloo AN. Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. *Gastroenterology*. 1996;110(5):1410-5
22. Comitê de Padrões de Prática ASGE; Evans JA, Early DS, Fukami N, et al. O papel da endoscopia no esôfago de Barrett e outras condições pré-malignas do esôfago . *Gastrointest Endosc* 2012; 76 (6):1087-94.
23. Patti MG, Feo CV, Arcerito M, De Pinto M, Tamburini A, Diener U, et al. Effects of previous treatment on results of laparoscopic Heller myotomy for achalasia. *Dig Dis Sci*. 1999;44(11):2270-6.
24. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1807-16.
25. Moonen A, Annese V, Belmans A, Bredenoord AJ, Bruley des Varannes S, Costantini M, Dousset B, Elizalde JI, Fumagalli U, Gaudric M, Merla A, Smout AJ, Tack J, Zaninotto G, Busch OR, Boeckxstaens GE. Long-term results of the European achalasia trial: a multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy. *Gut*. 2016 May;65(5):732-9. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310602. Epub 2015 Nov 27. PMID: 26614104.
26. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. 2010;42(4):265-71.
27. Akintoye E, Kumar N, Obaitan I, Alayo QA, Thompson CC. Peroral endoscopic myotomy: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2016;48(12):1059-68.
28. Khan MA, Kumbhari V, Ngamruengphong S, Ismail A, Chen YI, Chavez YH, Bukhari M, Nollan R, Ismail MK, Onimaru M, Balassone V, Sharata A, Swanstrom L, Inoue H, Repici A, Khashab MA. Is POEM the Answer for Management of Spastic Esophageal Disorders? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2017 Jan;62(1):35-44. doi: 10.1007/s10620-016-4373-1. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27858325.
29. Schlottmann F, Luckett DJ, Fine J, et al. Laparoscopic Heller Myotomy Versus Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Achalasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2018;267:451-60.
30. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstatter M, Lin F, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2009;249(1):45-57.

31. Richards WO, Torquati A, Holzman MD, Khaitan L, Byrne D, Lutfi R, et al. Heller myotomy versus Heller myotomy with Dor fundoplication for achalasia: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Ann Surg.* 2004;240(3):405-12; discussion 12-5.
 32. Rebecchi F, Giaccone C, Farinella E, Campaci R, Morino M. Randomized controlled trial of laparoscopic Heller myotomy plus Dor fundoplication versus Nissen fundoplication for achalasia: long-term results. *Ann Surg.* 2008;248(6):1023-30.
 33. Eckardt AJ, Eckardt VF. Treatment and surveillance strategies in achalasia: an update. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(6):311-9.
 34. Lee JY, Kim N, Kim SE, Choi YJ, Kang KK, Oh DH, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of 3 subtypes of achalasia according to the chicao classification in a tertiary institute in Korea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(4):485-94.
-