ACALÁSIA: DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA

Autores

Gerson Domingues
Joaquim Prado Moraes-filho
Moisés Copelman

INTRODUÇÃO

Acalásia (do grego, “falha em relaxar”) é um raro distúrbio motor do esôfago, que pode ser primário, acalásia idiopática, ou secundário à 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 esfíncter esofágico inferior (EEI), o que leva a um desequilíbrio entre os estímulos excitatório e inibitório. Para o diagnóstico, além da apresentação clínica compatível, são necessários alguns exames complementares, como: a endoscopia digestiva alta, o esofagograma baritado e a manometria esofágica, sendo, este último, considerado o

método padrão-ouro. As opções de tratamento atual desta afecção envolvem a dilatação pneumática da cárdia, a cirurgia videolaparoscópica convencional com miotomia a Heller e funduplicatura parcial a Dor e, mais recentemente, o POEM (peroral endoscopic myotomy).

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 periféricas¹. A motilidade esofágica tem, como função, ordenar o trânsito do bolo alimentar da boca ao estômago e proteger o esôfago do suco gástrico¹.

Do ponto de vista muscular e histológico, podemos dividir o órgão em duas partes:

porção composta por musculatura estriada e porção composta por musculatura lisa. Tais porções têm mecanismos neurofisiológicos distintos de contração.

Na porção estriada, a contração peristáltica ocorre, diretamente, por estímulo de neurônios motores do núcleo ambíguo, no tronco cerebral, os quais fazem sinapse na placa motora, tendo como neurotransmissor a acetilcolina (Ach).

A contração da musculatura lisa se dá por um mecanismo mais complexo de interação do sistema nervoso central com o plexo neuromuscular intrínseco de Auerbach: 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”. 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 crânio-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 fi-

bras 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.

ETIOPATOGENIA

Acalásia é um distúrbio da motilidade esofágica, com distribuição mundial, sem preferência por sexo ou raça, cuja prevalência é de 10 casos para 100.000 pessoas e a incidência é de 1 caso para 100.000 pessoas por ano. A acalásia pode ser primária ou secundária, tendo, esta última, como etiologia a doença de Chagas². Sua fisiopatologia não é completamente conhecida, porém sabe-se que há uma degeneração das células ganglionares inibitórias do plexo mioentérico de Auerbach — presente no corpo do esôfago e no EEI².

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 esôfago².

A etiologia deste processo degenerativo, por sua vez, permanece desconhecida. Análises histológicas mostraram infiltração de linfócitos citotóxicos expressando marcadores ativos. Tal inflamação poderia ter sido de-

sencadeada por certas infecções virais, como as causadas pelo Varicella zoster, papiloma humano ou Herpes simplex, 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 acalásia idiopática, como a autoimunidade: a presença de anticorpos antineurônios mioentéricos, como apontado por Bruley des Varanes e col.³, os quais demonstraram que o soro de pacientes com acalásia pode induzir mudanças fenotípicas e funcionais em neurônios mioentéricos, o que mimetiza a doença, fato que não ocorre ao serem usados soros de indivíduos controle (normais) ou com doença do refluxo gastroesofágico. Além disso, o aumento na prevalência de doenças autoimunes em pacientes com acalásia idiopática, quando comparados com a população geral, pode corroborar esta teoria⁴.

Em última análise, esta perda de inervação inibitória pode ocorrer por uma interação entre diversos destes fatores: predisposição genética que, associada a um gatilho do meio (infecção viral, por exemplo), desencadeia uma resposta inflamatória autoimune levando à plexite mioentérica e destruição neuronal.

QUADRO CLÍNICO

O sintoma cardinal da acalásia é a disfagia, que se dá tanto para alimentos sólidos quanto para líquidos. Regurgitação, dor retroesternal e perda de peso também são comuns e, de forma menos frequente, pirose e achados respiratórios, como tosse noturna, broncoaspiração e pneumonia. Imprescindível ressaltar a perda de qualidade de vida experimentada pelos portadores de acalásia, 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

O primeiro exame a ser feito, em caso de suspeita clínica de acalásia, é a endoscopia digestiva alta, que tem como objetivo principal excluir pseudoacalásia, a qual pode ser decorrente de tumores do esôfago e da cárdia; anéis; membranas; estenoses esofagianas e doenças infiltrativas (linfoma, esofagite eosinofílica)⁵.

Os achados endoscópicos dos pacientes portadores de acalásia são muito variáveis. Nos estágios iniciais da doença, a endoscopia pode ser normal; em estágios mais avançados, pode-se evidenciar um esôfago dilatado (megaesôfago) ou até sigmoideano (dolicomegaesôfago), com alimento retido em seu lúmen e com maior resistência à passa-

gem do aparelho pela junção esofagogástrica (JEG).

ESOFAGOGRAMA BARITADO TEMPORIZADO

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 esôfago⁶. Neste exame, são administrados cerca de 100 mL de contraste baritado ao paciente e, a seguir, são feitas radiografias sequenciais nos minutos 1, 2 e 5 após a ingestão do contraste⁷. 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 líquido⁶. É válido, contudo, ressaltar que um exame normal não exclui o diagnóstico de acalásia inicial⁶.

O EBT pode ter, ainda, valor prognóstico, predizendo falha terapêutica de uma forma mais objetiva. Rohof, W.O. e cols.⁸, em um estudo com 41 pacientes, determinaram que a altura da coluna de bário, no minuto 5, maior do que 5 cm 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 acalásia é a manometria esofágica, cujos achados de aperistalse e de relaxamento incompleto ou ausente do EEI, na ausência de obstrução mecânica, confirmam o diagnóstico².

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 elétrico¹. Este sinal é amplificado, gravado e disposto como ondas, na manometria esofágica convencional¹ (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 3 a 5 cm¹. 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 acalásia, pode-se observar que, durante 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 impres-

sionar os sensores, dando a falsa impressão de relaxamento, conhecida como “pseudor-relaxamento”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 reposicionada¹.

O conceito de “alta resolução” foi introduzido por Ray Clouse⁹, 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 MEC⁹.

À manometria de alta resolução, Ray Clouse e col. 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 amplitude⁹. 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 isobá-

ricos” ou “Clouse plots”, em referência ao pesquisador que primeiro o descreveu, permitiu a melhor visualização das variações de pressão da contração esofagiana, tornando o aprendizado mais intuitivo e prático, tanto para profissionais com experiência em motilidade, como para iniciantes, tendo alta concordância inter e intraobservador (Figura 1)^{11,12}.

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 esofagogastrica (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 junção esofagogástrica, reduzindo, consideravelmente, o tempo de exame e o desconforto do paciente durante sua execução¹⁰.

Com a adoção da alta resolução e da DTP colorimétrica, chamadas de MEAR, fez-se necessário uma nova classificação da motilidade esofágica, diferente daquela usada para sistemas de manometria convencional. Desta forma, Pandolfino e col.^{13,14} 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 acalásia são os que se seguem.

ESTUDO DA JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA (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 dois a nove 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 acalásia¹⁶. 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 JEG¹⁶.

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 esfíncter esofágico superior e vai até o fim da contração peristáltica ou, nos casos de aperistalse, dura dez segundos (Figura 1)¹⁶.

A **Tabela 1**, adaptada de Ghosh e col.¹³ por Kahrilas e col.¹⁷ mostra que há ganho na acurácia diagnóstica do déficit de relaxamento quando comparamos a PIR com o nadir de pressão¹³.

Tabela 1: Comparação das diferentes medidas do relaxamento da JEG em 62 casos bem definidos de acalásia. Manometria esofágica convencional (MEC), Manometria esofágica de alta resolução (MEAR), pressão integrada do relaxamento (PIR)¹³

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

CLASSIFICAÇÃO DA ACALÁSIA EM SUBTIPOS

Pandolfino, J.E. e col. avaliaram a MEAR de 213 pacientes com déficit de relaxamento da JEG e observaram a existência de três padrões distintos de contração do corpo do esôfago (Figura 2)¹⁸:

Figura 2: Padrões manométricos dos subtipos da acalásia. Tipo I - aperistalse do corpo; tipo II - pressurização pan-esofágica; tipo III - onda prematura no esôfago distal (LD < 4,5s)

- Subtipo I (acalásia 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 (acalásia espástica), duas ou mais contrações distais prematuras.

Desta forma, com a MEAR, o diagnóstico de acalásia pode ser feito caso haja elevação da PIR, o que reflete o déficit de relaxamento da JEG e uma das 3 alterações de contração do corpo do esôfago aqui descritas, as quais são identificadas usando-se as seguintes métricas: integral da contração distal (ICD), latência distal (LD) e ponto de desaceleração da contração (PDC)¹⁵.

AICD mede o vigor da contração. Trata-se de uma variável tridimensional, que leva em consideração a amplitude (em mmHg) e a duração (em segundos) da contração do esôfago distal (medido em centímetros), que vai desde a zona de transição até a porção proximal do EEI⁴⁰. Uma ICD entre 450 e 8.000 mmHg.s.cm é considerada normal; entre 450 e 100 mmHg.s.cm tem-se uma contração fraca; e uma ICD menor que 100 mmHg.s.cm define falha de contração. Ambas as contrações, falha e fraca, são consideradas não efetivas e diagnósticas de aperistalse⁴⁰.

O PDC representa o ponto de inflexão na velocidade da contração no contorno isobárico de 30 mmHg, no esôfago distal. Após o PDC, a velocidade de propagação da contração diminui, significando o fim da peristalse e início do esvaziamento ampular. Nos casos em que não há peristalse, o PDC pode ser de difícil localização, e devido a isto ele deve ser localizado nos 3 cm proximais à

JEG⁴⁰. A LD corresponde ao período entre a abertura do EES e a chegada da contração no PDC. Valores de LT menores do que 4,5 segundos são considerados anormais e definem a contração prematura.

Desde então, alguns estudos compararam a resposta clínica dos três subtipos aos tratamentos possíveis. O primeiro estudo a analisar o valor preditivo dos subtipos de acalásia à resposta clínica foi o conduzido por Pandolfino e col., em 2008¹⁸. Foram avaliados, retrospectivamente, 1.000 manometrias esofágicas de alta resolução. Destas, 83 tiveram o diagnóstico de acalásia. 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). Pandolfino e col. concluíram, então, serem os subtipos de acalásia importantes preditores de resposta clínica, tendo o subtipo II maior probabilidade de resposta a qualquer tratamento e o tipo III, menor¹⁸.

Pratap e col.²¹, em 2011, conduziram um estudo prospectivo e avaliaram a resposta clínica somente ao tratamento endoscópico de DPC em pacientes com acalásia. 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 era o relato subjetivo de melhora do paciente. Os autores concluíram que o tipo II apresentava melhor resposta clínica à DPC²¹.

Min e col.²³, em um estudo prospectivo na população chinesa, analisaram diversos tratamentos para acalásia, 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 tratamentos²³.

Lee, J.Y e col.²⁰, em 2011, analisaram, retrospectivamente, pacientes com acalásia 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.

Yamashita e col.²² fizeram um estudo prospectivo, com uso exclusivo de MEAR, em que avaliaram a resposta à DPC de 25 pacientes com acalásia. 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 acalásia, tendo o tipo III tendência à 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.

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.

Crespin e col.²³ avaliaram, retrospectivamente, 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.

Salvador e col.²⁴ avaliaram, retrospectivamente, a resposta à MLH dos pacientes com acalásia. 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 MLH24.

Rohof e col.²⁵ também se propuseram a avaliar o desfecho clínico entre os subtipos de acalásia. 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 propostos²⁵.

TRATAMENTO

Uma vez que a etiologia da acalásia idiopática é desconhecida, os tratamentos visam a reduzir a pressão na JEG, com o objetivo de aliviar a obstrução funcional ao trânsito do esôfago, facilitando, assim, o esvaziamento do órgão⁶. 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

O tratamento farmacológico é baseado em substâncias que levam ao relaxamento da musculatura lisa, como bloqueadores de canal de cálcio (nifedipina – 10 a 30 mg, ad-

ministrada 30 a 45 minutos antes das refeições), nitratos (dinitrato de isossorbida – 5 a 0 mg, administrada 15 minutos antes das refeições) e inibidores da 5-fosfodiesterase²⁶.

Os relaxantes da musculatura lisa são drogas que reduzem a pressão do EEI, levando a um alívio temporário da disfagia²⁶. Os nitratos agem aumentando a concentração de NO nas células da musculatura lisa, ativando a guanilato ciclase, com subsequente aumento na síntese de GMP 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 colinérgico²⁶.

Os bloqueadores de canais de cálcio, por sua vez, agem bloqueando a ação do cálcio, o qual é fundamental para a contração da musculatura lisa²⁶. 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 acalásia, é mais recente. A 5-fosfodiesterase atua degradando o GMP cíclico, logo, ao

inibiresta enzima, o sildenafil permite um acúmulo de GMPc na célula, o que leva ao relaxamento da musculatura lisa²⁷. Bortolotti e col.²⁸ em um estudo duplo-cego, randomizado, mostraram que o uso de 50 mg de sildenafil levava à redução do tônus do EEI, da pressão residual e da amplitude das ondas²⁷. 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.

De todas as modalidades terapêuticas, a medicamentosa é a menos eficaz, com taxa de resposta extremamente variável, indo de 0% a 75%²⁸. A ação das drogas é curta, entre 30 a 120 minutos, e a taxa de efeito colateral é elevada, com 30% dos pacientes apresentando cefaleia, hipotensão e/ou edema de membros inferiores²⁸. 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 procedimentos²⁸.

TRATAMENTO ENDOSCÓPICO

O manejo endoscópico da acalásia é uma opção bem estabelecida e dispõe de três modalidades: ITB, DPC e MEPO⁶.

A toxina botulínica é um potente inibidor da liberação de acetilcolina (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, 1 cm acima da JEG²⁹. 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 raros².

A resposta inicial é de 75%, com mais de 50% dos pacientes recaindo e necessitando de novas aplicações entre 6 a 24 meses²⁹, sendo então a durabilidade da resposta clínica a sua principal limitação.

Em uma revisão sistemática da literatura e metanálise, feita por Campos e col.³⁰, a ITB, como primeiro tratamento, trouxe alívio dos sintomas em 80% dos pacientes, no primeiro mês pós-tratamento. Com o passar do tempo, houve redução deste índice, com 70% dos pacientes mantendo a melhora dos sintomas em 3 meses; 53% em 6 meses e 40% em 12 meses. Pelo menos uma segunda ITB foi feita em 47% dos pacientes³⁰. Os principais preditores de má resposta são a ausência de resposta sintomática inicial

satisfatória e pressão do EEI ≥ 18 mmHg após o procedimento.

Além da resposta limitada, a injeção repetida de toxina botulínica leva à fibrose entre as camadas mucosa e muscular, o que dificulta, posteriormente, a realização da 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 7 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 acalásia e é reservada principalmente para pacientes que não são candidatos à terapia definitiva.

Atualmente, os tratamentos endoscópicos mais eficazes para a acalásia são a DPC e a MLH, os quais atingem taxas de sucesso semelhantes, que variam entre 89% e 93%³³.

A DPC é feita durante uma EDA sob sedação moderada (o paciente respira de forma espontânea e apresenta resposta a comandos verbais ou a estímulos táteis), usando balão pneumático cilíndrico, não aderente, que é posicionado preferencialmente por fluoroscopia através do esfíncter esofágico inferior e inflado com ar usando um manômetro portátil. O balão é de baixa complacência, e pode ter 3 diâmetros: 30, 35 e 40 mm.

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

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 diâmetro³³. Em um estudo europeu multicêntrico, prospectivo, duplo-cego randomizado, comparou-se o desfecho clínico do tratamento da acalásia em dois grupos: MLH e DPC³³. Originalmente, o estudo iniciava a série de dilatações com o balão de 35 mm, contudo devido à alta taxa de perfurações (31% – 4 em 13 pacientes), o protocolo foi alterado, sendo, então, as dilatações iniciadas com o balão de 30 mm³³. A perfuração esofágica é a complicação mais temida des-

te procedimento e pode ocorrer em até 8% dos casos³⁰. 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 acalásia, 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.

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 semelhante³³.

Recentemente, a MEPO (miotomia endoscópica peroral), um procedimento endoscópico minimamente invasivo, que consiste na criação de um túnel submucoso, seguido da miotomia da camada muscular circular interna (Figura 3), tem mostrado resultados promissores³⁴. A realização das primeiras miotomias endoscópicas, em humanos, se deu em 2010, por Haruhiro Inoue, no Showa University Northern Yokohama Hospital, no Japão³⁴.

Figura 3: Técnica da MEPO. (A) Depois da injeção de submucosa com salina, a mucosotomia é realizada e a dissecação do túnel da submucosa é iniciado. (B) A dissecação da submucosa é estendida até à cárdia. (C) Iniciada a miotomia e dissecada a camada muscular circular. (D) Estendida a miotomia até a muscular da cárdia por aproximadamente 2 cm. (E) Fechamento da mucosotomia com o uso de cliques endoscópicos.

O procedimento levou à melhora significativa do escore de Eckardt em todos os 17 pacientes (média de 10 para 1,3) e à queda da pressão basal do EEI (média de 52,4 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%: escore pré-MEPO $6,9 \pm 0,15$; um mês após de $0,77 \pm 0,10$; 6 meses após $1 \pm 0,10$ e 12 meses após $1 \pm 0,0835$. Em uma mais nova metanálise, com mais de 7.000 pacientes, incluindo mais de 70 estudos coorte, a MEPO se mostrou mais efetiva em comparação à miotomia a Heller, melhorando a disfagia em 12 meses ($93,5\% \times 91,0\%$; $P = 0,01$) e 24 meses ($92,7\% \times 90,0\%$; $P =$

$0,01$). Em contrapartida, houve maior incidência de DRGE na MEPO36. 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, mucosotomia 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%)³⁵. A MEPO tem sido interpretada como uma mudança de paradigma no tratamento da acalásia, 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.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Com o advento da cirurgia laparoscópica minimamente invasiva, a miotomia cirúrgica evoluiu, tornando-se um dos tratamentos mais eficazes para a acalásia³⁰. A técnica consiste na incisão longitudinal das camadas musculares interna e externa não só da região do EEI, mas de forma estendida, proximalmente, pelo

esôfago distal por 5 a 7 cm e, distalmente, na parede gástrica por 2 a 3 cm³⁰.

À miotomia, foi combinada a fundoplicatura parcial anterior, à Dor ou posterior, de Toupet, para evitar a ocorrência de refluxo no pós-operatório. Richards e col., em um estudo randomizado e controlado, mostraram que os sintomas de refluxo gastroesofágico podem ser reduzidos de 47,6% para 9,1% com a adição da fundoplicatura à Dor à miotomia cirúrgica³⁷. 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%, $p = 0,001$)³⁸.

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 acalásia, mesmo em pacientes com esôfago sigmoideano^{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 anos³³.

O esôfago bastante dilatado ou o sigmoideano são considerados marcadores de doença avançada, associados à doença não tratada ou à falha terapêutica⁶. 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 dolicomegaesôfago, o que sugere que a esofagectomia deve ser reservada para casos de falha da cardiomiectomia cirúrgica ou, até mesmo, de falha após DPC ou POEM⁶.

Recentemente, a miotomia a Heller robótica assistida (MHRA) parece oferecer desfechos clínicos semelhantes aos da MLH, com uma taxa menor de complicações intra-operatórias, 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 terapêutica⁶. 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 instituída⁶.

Um dos escores mais usados, mundialmente, é o escore de Eckardt (EE). Este escore atribui uma pontuação para os quatro principais sintomas/sinais da acalásia: disfagia, regurgitação, dor torácica e emagrecimento (Tabela 2)³⁹. 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, 339. Um EE menor ou igual a 3 indica resposta à terapia, um escore maior do que 3 aponta para falha terapêutica (**Tabela 3**).

Em um grande estudo prospectivo, foi demonstrado risco 28 vezes maior para o desenvolvimento de CEC de esôfago em pacientes com acalásia em comparação ao grupo-controle. No entanto, até hoje não há consenso sobre o rastreamento de displasia nos pacientes com acalásia, principalmente depois que se demonstrou não haver diferença na taxa de mortalidade por câncer de esôfago nos pacientes submetidos à vigilância.

Tabela 2: Escore de Eckardt: pontuação para os principais sinais/sintomas da acalásia

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

Tabela 5.3: Escore de Eckardt: escore que avalia a resposta terapêutica em pacientes com acalásia

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(8):1238-49; quiz 50.
3. Bruley des Varannes S, Chevalier J, Pimont S, Le Neel JC, Klotz M, Schafer KH, *et al.* Serum from achalasia patients alters neurochemical coding in the myenteric plexus and nitric oxide mediated motor response in normal human fundus. *Gut.* 2006;55(3):319-26.
4. Romero-Hernandez F, Furuzawa-Carballeda J, Hernandez-Molina G, Alejandro-Medrano E, Nunez-Alvarez CA, Hernandez-Ramirez DF, *et al.* Autoimmune comorbidity in achalasia patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(1):203-8.
5. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JE, Dodds WJ, Harig JM, Hogan WJ. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med.* 1987;82(3):439-46.
6. Zaninotto G, Bennett C, Boeckxstaens G, Costantini M, Ferguson MK,

- Pandolfino JE, *et al.* The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Dis Esophagus*. 2018;31(9).
7. Neyaz Z, Gupta M, Ghoshal UC. How to perform and interpret timed barium esophagogram. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(2):251-6.
8. 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.
9. Clouse RE, Staiano A. Topography of the esophageal peristaltic pressure wave. *Am J Physiol*. 1991;261(4 Pt 1):G677-84.
10. Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A, Haroian L. Application of topographical methods to clinical esophageal manometry. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2720-30.
11. Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, Siersema PD, Smout AJ. Reproducibility of esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(7):e271-6.
12. Soudagar AS, Sayuk GS, Gyawali CP. Learners favour high resolution oesophageal manometry with better diagnostic accuracy over conventional line tracings. *Gut*. 2012;61(6):798-803.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Richter JE. High-resolution manometry in diagnosis and treatment of achalasia: help or hype. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(12):420.
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. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1526-33.

19. Greene CL, Chang EJ, Oh DS, Worrell SG, Hagen JA, DeMeester SR. High resolution manometry sub-classification of Achalasia: does it really matter? Does Achalasia sub-classification matter? *Surg Endosc.* 2015;29(6):1363-7.
20. 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 chicago classification in a tertiary institute in Korea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(4):485-94.
21. Pratap N, Kalapala R, Darisetty S, Joshi N, Ramchandani M, Banerjee R, *et al.* Achalasia cardia subtyping by high-resolution manometry predicts the therapeutic outcome of pneumatic balloon dilatation. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(1):48-53.
22. Yamashita H, Ashida K, Fukuchi T, Nagatani Y, Koga H, Senda K, *et al.* Predictive factors associated with the success of pneumatic dilatation in Japanese patients with primary achalasia: a study using high-resolution manometry. *Digestion.* 2013;87(1):23-8.
23. Min M, Peng LH, Yang YS, Hou XH, Guo RB, Wang WF, *et al.* Characteristics of achalasia subtypes in untreated Chinese patients: a high-resolution manometry study. *J Dig Dis.* 2012;13(10):504-9.
24. Salvador R, Costantini M, Zaninotto G, Morbin T, Rizzetto C, Zanatta L, *et al.* The preoperative manometric pattern predicts the outcome of surgical treatment for esophageal achalasia. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(11):1635-45.
25. Rohof WO, Salvador R, Annese V, Bruley des Varannes S, Chaussade S, Costantini M, *et al.* Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology.* 2013;144(4):718-25; quiz e13-4.
26. Bassotti G, Annese V. Review article: pharmacological options in achalasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(11):1391-6.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
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. 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.
 32. Leyden JE, Moss AC, MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(12):CD005046.
 33. Boeckstaens 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.
 34. 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.
 35. Akintoye E, Kumar N, Obaitan I, Alayo QA, Thompson CC. Peroral endoscopic myotomy: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2016;48(12):1059-68.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Eckardt AJ, Eckardt VF. Treatment and surveillance strategies in achalasia: an update. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(6):311-9.
 40. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, *et al.* The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(2):160-74.