



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SARA CATARINA VALE ARAÚJO

Acalásia em idade pediátrica

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA JULIANA LOUREIRO FIDALGO RODA

PROFESSORA DOUTORA MARIA FRANCELINA DE SOUSA CRUZ LOPES

MAIO/2020

Acalásia em idade pediátrica

Artigo de Revisão

Sara Catarina Vale Araújo¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

(saracvaraujo@gmail.com)

Trabalho final do 6º ano médico com vista a atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Pediatria

Orientador: Mestre Juliana Loureiro Fidalgo Roda, Assistente convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e Assistente Hospitalar de Pediatria do Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Coorientador: Professora Doutora Maria Francelina de Sousa Cruz Lopes, Professora Auxiliar convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e Assistente Hospitalar Graduada de Cirurgia Pediátrica do Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Coimbra, maio de 2020.

Índice

Índice de Tabelas.....	3
Índice de Figuras	3
Lista de Abreviaturas	4
Resumo.....	5
Abstract.....	6
Introdução	7
Materiais e métodos.....	9
Resultados	10
Epidemiologia.....	10
Etiologia e patogenia.....	11
Fisiopatologia.....	11
Hipótese autoimune.....	12
Hipótese genética	13
Hipótese infecciosa	14
Manifestações clínicas	16
Abordagem clínica e métodos de diagnóstico.....	19
Score de Eckardt	19
Métodos complementares de diagnóstico	20
Tratamento	25
Tratamento farmacológico.....	26
Injeção endoscópica intra-esfíncteriana de toxina botulínica	26
Dilatação pneumática	26
Esofagmiotomia de Heller modificada	28
Avanços no tratamento da acalásia.....	30
Otimização nutricional	32
Seguimento e complicações	34
Trânsito esofágico baritado	35
Manometria esofágica de alta resolução	35

endoFLIP (<i>Endolumenal Functional Lumen Imaging Probe</i>).....	36
Complicações da acalásia.....	36
Caso Clínico.....	39
Discussão.....	42
Conclusão.....	47
Agradecimentos.....	48
Referências bibliográficas.....	49

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Score de Eckardt, adaptado de ⁽²³⁾	19
Tabela 2 - Classificação manométrica de Chicago para acalásia, retirado de ⁽¹⁴⁾	22

Índice de Figuras

Figura 1 - Trânsito esofágico baritado com alterações típicas de acalásia	21
Figura 2 - Subtipos da acalásia em manometria de alta resolução, retirado de ⁽²⁷⁾	22
Figura 3 – Caso clínico: trânsito esofágico baritado após dilatação pneumática	40
Figura 4 – Caso clínico: trânsito esofágico baritado após cirurgia	41

Lista de Abreviaturas

- ATM – Atmosfera
- BCC – Bloqueadores de canais de cálcio
- CDP – Contractile deceleration point
- cm – Centímetros
- DCI – Distal contractile integral
- DL – Distal latency
- DRGE – Doença do refluxo gastro-esofágico
- EDA – Endoscopia digestiva alta
- EEI – Esfíncter esofágico inferior
- EEo – Esofagite eosinofílica
- EndoFLIP – Endolumenal Functional Lumen Imaging Probe
- HLA – Human leukocyte antigens
- HSV-1 – Herpes simplex virus 1
- IBP – Inibidores da bomba de prótons
- IMC – Índice de massa corporal
- IRP – Integrated relaxation pressure
- Kg – Quilogramas
- Kg/m² – Quilograma por metro cúbico
- mm – Milímetros
- mmHG – Milímetros de mercúrio
- NO – Óxido nítrico
- pH – Potencial de hidrogénio
- POEM – Per-oral endoscopic myotomy
- RGE – Refluxo gastro-esofágico
- TEB – Trânsito esofágico baritado
- VIP – Peptídeo intestinal vasoactivo

Resumo

A acalásia é uma doença neurodegenerativa primária da mobilidade do esófago, sendo caracterizada por aperistaltismo esofágico e relaxamento incompleto do esfíncter esofágico inferior. O evento *trigger* da degeneração neuronal ainda permanece desconhecido, tendo sido já consideradas causas auto-imunes, genéticas ou infecciosas.

Em idade pediátrica é considerada uma doença rara, sendo que nesta fase é mais frequentemente diagnosticada em crianças mais velhas e adolescentes.

A disfagia, a regurgitação e a perda de peso são os sintomas principais e são habitualmente acompanhados de dor retroesternal e pirose. Crianças mais pequenas podem, no entanto, manifestar sintomas mais inespecíficos, nomeadamente respiratórios.

Em idade pediátrica, ocorre frequentemente atraso no diagnóstico de acalásia devido à raridade da doença, à má-interpretação dos sintomas ou à presença de fatores de confundimento. A suspeita clínica pode ser confirmada por exames diagnósticos, nomeadamente a manometria esofágica e o trânsito esofágico baritado.

Com este trabalho pretende-se fazer uma revisão dos elementos mais atuais e importantes acerca desta doença, complementando com um caso clínico de acalásia numa adolescente, que será discutido em conformidade com a informação exposta. A raridade da patologia e a idade da doente tornam este caso um exemplo de destaque para diagnósticos futuros.

Palavras-chave: acalásia, pediatria, revisão bibliográfica

Abstract

Achalasia is a primary esophageal motility disorder defined by the lack of peristalsis and incomplete relaxation of the lower esophageal sphincter. The etiology of this disease is yet to be fully understood, but autoimmune, genetic and infectious causes have been suggested.

Pediatric achalasia is considered a rare disease and during this stage is more commonly diagnosed in older children.

Vomiting, dysphagia and weight-loss are the main symptoms in pediatric achalasia. Though infants are rarely affected, early achalasia can present itself with unspecific symptoms. When compared with adults, children are also more likely to experience respiratory complications.

The diagnosis is frequently delayed in children because of the low incidence of this disease, the misinterpretation of symptoms or even the presence of confounding factors.

Therefore, it is of high relevance to raise awareness about this affection, so that pediatricians may understand the different diagnostic steps of pediatric achalasia. This paper intends to make a review of the most up-to-date and important evidence about this pathology, as well as present a clinical case that will be discussed accordingly.

Keywords: achalasia, childhood, pediatric achalasia, review

Introdução

Em 1674, Sir Thomas Willis descreveu pela primeira vez a acalásia como sendo “a boca do estômago sempre fechada, seja por um tumor ou por parésia, onde nada consegue ser admitido na câmara a não ser que esta seja violentamente aberta”. Pela mesma altura, davam-se os primeiros passos no tratamento e alívio de sintomas de disfagia por dilatação mecânica anterógrada usando um osso de baleia.^(1,2) Desde então, o desenvolvimento de técnicas diagnósticas despertou novas ideias sobre a etiologia e fisiopatologia da doença, levando ao aparecimento de várias teorias. Entre elas, destacam-se o cardiospasmó, a insuficiência muscular esofágica e a obstrução mecânica. No entanto, foi apenas no início do século XX que Sir Arthur Hurst cunhou o termo “acalásia”, sugerindo que a doença possa ocorrer devido a uma “falha no relaxamento” do esófago distal.^(3,4)

A acalásia (do grego *a-*, não + *-chalasia*, relaxa)⁽³⁾, é uma doença primária neurodegenerativa da motilidade do esófago que resulta da degeneração do plexo mientérico inibitório existente na parede esofágica.⁽⁴⁻⁸⁾ A causa desta perda neuronal é desconhecida mas os mecanismos de iniciação considerados possíveis variam desde infeção viral e destruição neuronal imunomediada, até combinações de fatores genéticos e ambientais.^(9,10) Concretamente, a acalásia caracteriza-se por relaxamento incompleto do esfíncter esofágico inferior (EEI) devido ao aumento do seu tónus normal e por aperistalse do esófago, que objetivamente se traduzem por trânsito esofágico lento ou ausente.^(4-8,11)

Em idade pediátrica, a acalásia é considerada uma doença rara, sendo que nesta fase é mais frequentemente diagnosticada em adultos e adolescentes.⁽¹²⁾ Os sintomas são tão mais inespecíficos quanto mais novo for o doente, pelo que o diagnóstico pode ser dificultado em crianças pequenas, contribuindo para a baixa incidência nestas idades.^(3,4,6,7) Ainda que rara, a acalásia é considerada como uma das doenças de motilidade esofágica melhor caracterizadas e das mais tratáveis.^(9,13)

O diagnóstico de acalásia pode ser apontado pela história clínica, no entanto é frequentemente atrasado nas crianças devido à raridade da doença, à má-interpretção dos sintomas ou à presença de fatores de confundimento.^(5,12) A abordagem diagnóstica inclui exames radiográficos, endoscopia digestiva alta e manometria esofágica, exame considerado *gold-standard* para o diagnóstico e, mais recentemente, para a subtipagem da acalásia.⁽⁵⁾

Estes exames são usados não só para estabelecer o diagnóstico, mas também para classificar a doença quanto ao subtipo clínico e auxiliar no seguimento do doente.⁽¹⁴⁾ Atualmente, a acalásia é classificada segundo a Classificação de Chicago V3.0, baseando-se em dados obtidos por manometria esofágica.⁽⁵⁾

O objetivo do tratamento é a remoção da obstrução funcional ao nível do EEI e melhorar o esvaziamento esofágico. À data, a dilatação pneumática e a miotomia laporoscópica de Heller com funduplicatura de Dor são consideradas as opções terapêuticas mais eficazes nas crianças.^(5,12)

É relevante que os pediatras, assim como os clínicos gerais, sejam sensibilizados para esta patologia, conhecendo as particularidades da acalásia na idade pediátrica e contribuindo, portanto, para um diagnóstico atempado.

O presente trabalho pretende fazer uma revisão dos elementos mais atuais e importantes acerca desta doença, assim como uma reflexão clínica sobre as diferentes etapas diagnósticas, as opções atuais de tratamento e estudos recentes sobre possibilidades futuras de terapêutica. Complementa-se ainda com um caso de acalásia numa adolescente, que será discutido em conformidade com a informação exposta. A raridade da patologia na idade pediátrica tornam este caso um exemplo de destaque para diagnósticos futuros.

Materiais e métodos

Os métodos utilizados no trabalho seguiram o modelo utilizado nas revisões narrativas. Foram selecionados trabalhos de diversas tipologias, sem restrição, incluindo artigos científicos originais com base em ensaios clínicos, revisões narrativas e sistemáticas, relacionados com a acalásia na idade pediátrica e adulta.

A pesquisa foi iniciada em setembro de 2019, estendendo-se até março de 2020 na plataforma PubMedTM utilizando a chave ((achalasia[MeSH Major Topic]) AND children[MeSH Terms]) OR pediatric achalasia[MeSH Major Topic], bem como ((pathogenesis) OR etiology) AND achalasia e também (((achalasia) AND children) OR pediatric achalasia) AND clinical management) AND treatment.

Alguns artigos foram incorporados *a posteriori* por serem referenciados noutros trabalhos de interesse, tendo aí recorrido ao Google ScholarTM.

Durante a seleção dos artigos, foram excluídos artigos em duplicado e artigos escritos noutras línguas que não inglês ou português.

Tratando-se de um trabalho que visa expor o desenvolvimento do conhecimento sobre a acalásia em idade pediátrica, nomeadamente quanto à sua epidemiologia, etiopatogenia, manifestações clínicas, tratamento e complicações, não foi feita qualquer limitação relativamente ao ano de publicação.

Apesar da presente revisão se focar maioritariamente na acalásia pediátrica, não foram completamente excluídos artigos relativos a adultos, uma vez que se pretende uma comparação com a população adulta e, dessa forma, salientar as particularidades que esta doença pode apresentar na idade pediátrica.

Resultados

Epidemiologia

A acalásia é uma doença rara em idade pediátrica, com uma incidência atual que varia entre 0.10-0.18 novos casos por cem mil crianças por ano.^(5,6,11,12,15) No entanto, estima-se que a sua prevalência seja de 10.82 casos por cem mil habitantes.^(9,10) O padrão epidemiológico da doença aparenta ter-se mantido estável quanto à incidência mas a sua prevalência tem sido crescente, provavelmente justificável pelo facto da acalásia ser uma doença crónica com uma taxa de mortalidade baixa.^(9,15)

Apenas 5% das crianças diagnosticadas com acalásia têm menos que 15 anos, sendo raros os casos em que os doentes apresentam sintomas antes desta idade.^(10-12,16) No entanto, outros estudos admitem que a maior parte dos casos diagnosticados estão na faixa etária entre os 7 e os 15 anos, havendo relatos de crianças que manifestaram sintomas, ainda que inespecíficos, antes do 1º ano de idade.⁽⁵⁾

Apesar de algumas investigações apontarem para uma tendência ligeira para a raça caucasiana, quando comparada com não-caucasianos, esta diferença acabou por não se mostrar estatisticamente significativa.^(17,18)

Em relação ao género, os estudos dividem-se entre a existência ou não de predominância no sexo masculino, tanto em crianças como nos adultos.^(2,5,10,11)

Todavia, não existem estudos suficientes direccionados à epidemiologia da acalásia em idade pediátrica especificamente. Torna-se necessária a investigação da epidemiologia desta doença, nomeadamente em idade pediátrica, uma vez que esta pode fornecer indícios relevantes quanto à etiologia e providenciar informação sobre a tendência da prevalência da doença numa dada população. Os estudos realizados até à data têm utilidade limitada, estando restritos às estimativas da incidência feitas com desenho retrospectivo usando dados de alta hospitalar. O cálculo da prevalência da acalásia é também difícil, dado que requer uma abordagem com base na população, e as existentes têm sido limitadas a ensaios pequenos em determinadas zonas geográficas, como a da América do Norte.⁽⁹⁾

Etiologia e patogenia

A acalásia é uma doença primária da motilidade do esôfago caracterizada pelo relaxamento incompleto do esfíncter esofágico inferior e pela perda da peristalse esofágica que, por sua vez, levam a que exista uma obstrução funcional do esôfago distal. A passagem do bolo alimentar pela junção gastro-esofágica torna-se extremamente difícil, mesmo sem uma estenose orgânica verdadeira ou sem compressão externa.^(2,8,19,20)

A etiologia exata da acalásia não é completamente compreendida e vários fatores foram já propostos como possíveis condições etiológicas, incluindo fatores autoimunes, ambientais, genéticos e infecciosos.^(8,10,19,20)

Para além da origem idiopática, a acalásia pode ser também secundária a outras doenças. A acalásia secundária, ou pseudoacalásia, ocorre aproximadamente em 5% dos doentes e deve-se normalmente ao crescimento de um tumor no esôfago distal. Este tipo de acalásia é mais frequentemente encontrado em doentes idosos.⁽¹³⁾

Procura-se, neste capítulo, abordar a influência dos diversos fatores na etiopatogenia da acalásia.

Fisiopatologia

A principal área acometida pela acalásia é o terço distal do esôfago, normalmente innervado pelo plexo mientérico ou de Auerbach que, por sua vez, é constituído por neurónios pós-ganglionares excitatórios e inibitórios. Os neurónios excitatórios libertam acetilcolina enquanto que os inibitórios libertam óxido nítrico (NO) e polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP), provocando a contração e relaxamento do EEI, respetivamente. Uma peristalse eficaz resulta da ação coordenada do sistema supracitado e do sistema de fibras pré-ganglionares excitatórias.^(4,10,13)

Na acalásia, amostras histológicas de doentes mostraram que existe uma diminuição e/ou perda das células ganglionares inibitórias no esfíncter esofágico inferior e no segmento de musculatura lisa do corpo esofágico.^(4,7,8,13,20) Estas alterações são possivelmente consequência de uma reação inflamatória submucosa, indicada pela existência de uma infiltração significativa de linfócitos T, mastócitos, plasmócitos e alguns eosinófilos.⁽²⁰⁾ É importante realçar que poucas das amostras estudadas mostraram evidência de infiltração predominantemente eosinofílica, contrastando com os achados de esofagite eosinofílica (EEo) e contribuindo para o diagnóstico diferencial entre as duas patologias.⁽²⁰⁾

Contudo, o evento que despoleta a reação inflamatória continua desconhecido. Não é claro se estas células inflamatórias são responsáveis pela destruição nervosa ou se são

secundárias à lesão previamente instalada por autoanticorpos, por anomalias genéticas ou por infeções.^(7,13,20)

A redução das fibras nervosas pós-ganglionares inibitórias está na origem da diminuição do relaxamento do EEI, do aumento da sua pressão de repouso e da concomitante ausência de propagação das ondas peristálticas esofágicas em resposta à deglutição. A inervação excitatória do esófago encontra-se contudo preservada, o que justifica o estado de hipertonicidade.^(4,10,11) Ainda, acredita-se que o número de células ganglionares afetadas, o grau da inflamação e a fibrose instituída tenham correlação direta com o estadio da acalásia e a sua gravidade.^(7,8)

A dilatação do corpo esofágico é o desfecho inevitável destas alterações, podendo evoluir lenta e gradualmente para um estadio de dilatação tal que o esófago adquire uma forma em sigmoide. Apesar da patogénese desta dilatação não ser conhecida, é concebível que se possa dever a um desenvolvimento gradual de lesões musculares. Calcula-se que, numa pessoa sem qualquer tratamento, o aumento do diâmetro do esófago seja de 6.1 mm/ano. Por sua vez, a diminuição do diâmetro interno da junção gastro-esofágica será de 1mm/ano.⁽²⁰⁾

Hipótese autoimune

A causa autoimune para a acalásia é apoiada por 3 linhas de evidência: a associação frequente da acalásia com doenças autoimunes de etiologias já bem conhecidas, a existência de infiltrado inflamatório de células T e eosinófilos presente no plexo mientérico semelhante ao encontrado em doenças autoimunes e, por último, a evidência de autoanticorpos associados ao dano neuronal.⁽²⁰⁾

Levantaram-se, contudo, questões sobre a especificidade destes anticorpos antineuronais, visto que anticorpos semelhantes foram encontrados em doentes com esofagite, sugerindo que possa ser um fenómeno inespecífico de resposta a um processo inflamatório. Para mais, a descoberta de que os síndromes paraneoplásicos podem também induzir a produção destes autoanticorpos, causando patologias da motilidade semelhantes à acalásia, sugere que são necessários mais estudos nesta linha de investigação.⁽²⁰⁾

A descoberta de uma associação positiva entre doentes com acalásia e indivíduos com o haplótipo HLA classe II corrobora a teoria imunogénica, pensando-se que a presença deste haplótipo poderá condicionar uma certa suscetibilidade para o desenvolvimento desta doença. Com efeito, vários estudos têm vindo a reportar prevalências mais altas de anticorpos antineuronais contra o plexo mientérico no soro de indivíduos com acalásia, particularmente com HLA classe II, reforçando a hipótese de uma origem autoimune.^(4,10,13,15,19) No entanto,

Moses *et al.* defendem que estes anticorpos são mais provavelmente o resultado de uma reação não-específica ao mecanismo da doença, ao invés de serem a sua causa. Este argumento é corroborado por estudos subsequentes que vieram a detetar anticorpos semelhantes em doentes sem acalásia.^(4,20)

Hipótese genética

Pensa-se que anomalias genéticas possam predispor ao desenvolvimento da acalásia devido à sua incidência ocasional em membros da mesma família e à sua associação com várias deleções genéticas e polimorfismos.^(4,10,15,19,20)

Como referido, a hipótese familiar é reforçada pela ocorrência familiar da doença, apesar de acontecer raramente (1% de todos os doentes diagnosticados com acalásia).^(15,19) Estes casos familiares são encontrados mais frequentemente na população pediátrica, nomeadamente entre irmãos e em algumas situações em gémeos monozigóticos.⁽⁴⁾ No entanto, na maior parte dos casos de acalásia não existe qualquer história familiar sugestiva e a doença ocorre como uma entidade isolada de etiologia desconhecida.⁽¹⁹⁾

Um argumento a favor da hipótese genética passa pela associação da acalásia ao síndrome de Allgrove. Este síndrome, resultante de uma mutação do gene ALADIN 12q13, é uma doença autossómica recessiva que é caracterizada pelo desenvolvimento de acalásia, alacrimia e doença de Addison.^(10,20) É importante referir que o síndrome de Allgrove cursa com sintomas e alterações semelhantes à da acalásia idiopática, sendo a causa mais comum de síndromes acalásia-*like* em crianças pequenas. No entanto, em contraste com a acalásia idiopática, na qual as alterações se encontram nos neurónios do plexo de Auerbach do esófago, no síndrome de Allgrove as anomalias afetam o sistema nervoso central.⁽²⁰⁾

A etiologia genética é, portanto, apoiada pela incidência de acalásia em doentes com outros síndromes que, por si só, também constituem doenças raras.⁽¹⁶⁾ São exemplos: a síndrome de Sjogren, a síndrome de Down, a síndrome de Pierre-Robin e a síndrome da hipoventilação congénita.^(11,12,19,20) Para além dos mencionados, Betalli *et al* ponderam ainda a hipótese de existir alguma correlação com o autismo e descrevem 3 casos de acalásia em adolescentes autistas. A sua pressuposição pode ser corroborada pelo facto de que no autismo, tal como na acalásia, também pode ser encontrada inflamação no trato gastrointestinal, indicando assim uma possível conexão.⁽⁶⁾

Vários estudos correlacionam também a acalásia com a presença de múltiplos polimorfismos, o que prova a elevada heterogeneidade desta doença, explicando assim a variabilidade na idade de apresentação, na gravidade e na progressão da doença, assim como os seus vários fenótipos.⁽²⁰⁾

Não existem, no entanto, provas suficientes que apoiem a teoria de herança genética como um fator etiológico de relevo. Em alternativa, propõe-se que exista apenas uma suscetibilidade genética em determinados indivíduos. Estes doentes, por sua vez, desenvolveriam acalásia após exposição a outros fatores ambientais considerados mais relevantes pela comunidade científica.⁽⁴⁾

Hipótese infecciosa

O papel dos vírus na etiologia da acalásia é controverso. Os estudos neste tema focam-se em determinados vírus neurotrópicos com predileção para epitélio escamoso, o que poderá explicar a perda seletiva de neurónios entéricos no esófago.⁽¹⁵⁾

Considera-se que o HSV-1 (vírus herpes simplex 1) possa desempenhar um papel na fisiopatologia desta doença, dado que foram encontrados linfócitos T fortemente reativos a antigénios deste vírus no EEl de doentes com acalásia. Apesar da acalásia ser uma doença inflamatória imunomediada, considera-se que também possa surgir em doentes com infeção latente por HSV-1, causando uma ativação imune persistente e autodestruição dos neurónios esofágicos, muito provavelmente apenas em indivíduos suscetíveis.^(6,10,15,20,21)

A hipótese infecciosa é também apoiada pela descoberta de títulos mais elevados de anticorpos contra o vírus varicela-zoster e o vírus do sarampo no soro de doentes com acalásia, quando comparados com controlos da mesma idade e sexo. Estes resultados sugerem que a acalásia poderá ter-se desenvolvido nestes doentes devido ao vírus ter persistido no seu plexo de Auerbach. Todavia, é de conhecimento geral que nem todos os doentes com sarampo e varicela desenvolvem acalásia.^(4,20)

Mesmo existindo evidência de infeção viral, não é ainda possível estabelecer uma relação causal com nenhuma e, por isso, não é viável estabelecer as infeções virais como uma causa definitiva para a acalásia.^(4,10) Porém, a hipótese infecciosa não pode ser completamente descartada. Acredita-se que exista alguma relação com a Doença de Chagas, causada pela infeção por *Trypanosoma cruzi*, tendo em conta que esta resulta da destruição do sistema nervoso autónomo, levando a um quadro clínico e manométrico muito semelhante ao da acalásia idiopática.^(4,22)

Em suma, apesar da etiologia da acalásia ainda não ter sido determinada de forma conclusiva, existe cada vez mais evidência que indica que é provavelmente causada por mecanismos autoimunes, tendo em conta a sua forte associação com outras doenças autoimunes e com o haplótipo HLA II. No entanto, ainda é possível que esta doença, ainda

que imunomediada, possa ser desencadeada por uma resposta tardia a infecções virais em indivíduos geneticamente suscetíveis.

Em reflexão do supramencionado, é inequívoco que são necessários mais estudos no sentido de esclarecer dúvidas, confirmar hipóteses e descartar teorias. Uma melhor compreensão da fisiopatologia da acalásia é fundamental para que a abordagem diagnóstica e terapêutica se aperfeiçoe. No âmbito da pediatria, conhecer a origem da doença torna-se particularmente importante, permitindo uma intervenção clínica mais precoce, atempada e eficaz.

Manifestações clínicas

A acalásia afeta o terço inferior do esófago e o esfíncter esofágico inferior, provocando um trânsito esofágico lento e dificuldade na passagem dos alimentos para o estômago. Estas alterações vão condicionar sintomas que resultam da acumulação dos alimentos a montante do EEI e seus os efeitos subsequentes.⁽⁴⁻⁸⁾

Os sintomas mais comuns em crianças incluem disfagia, se o doente for já capaz de se expressar, regurgitação de comida mal digerida ou de saliva, má progressão ponderal com possível rebote no crescimento, tosse noturna crónica e pneumonias de aspiração. Pirose e toracalgia podem também ser sintomas acompanhantes.^(2,5,10-12,14-16)

A apresentação clínica da acalásia é dependente do indivíduo em questão e varia, particularmente, com a idade do doente.^(2,23) Apesar de crianças pequenas serem raramente afetadas, ou o seu diagnóstico infrequentemente estabelecido, estas podem manifestar sintomatologia precoce e inespecífica, sendo exemplos a recusa alimentar e a má progressão ponderal.^(5,11) Não sendo uma doença comum em população pediátrica, a acalásia não é uma das principais hipóteses a ser ponderada na presença destes sintomas, constituindo assim um entrave a um diagnóstico célere. Em crianças mais velhas, a clínica é considerada mais semelhante à de um adulto.⁽²⁾

A disfagia pode ocorrer tanto para sólidos como para líquidos. Apesar da ausência de seletividade constituir um fator importante no diagnóstico diferencial com as doenças anatómicas do esófago, as queixas são mais frequentes para os sólidos.^(2,4,10,14,24) A disfagia pode ser de carácter progressivo e preceder a regurgitação, sobretudo se a criança for mais velha. A presença da mesma seguida de regurgitação pode ser justificada pelo facto de o esvaziamento do esófago só acontecer quando o peso dos alimentos retidos excede a barreira do EEI, o que provoca a sensação de disfagia. Posteriormente, quando a pressão residual do EEI já não consegue ser superada pela ingestão de alimentos, o doente regurgita.⁽²³⁾

É necessária particular atenção à ocorrência de regurgitação em meninas adolescentes. Dado que o pico de incidência de anorexia nervosa se dá na adolescência, faixa etária pediátrica mais provável de se diagnosticar acalásia, a existência de regurgitação com concomitante perda de peso pode levar ao diagnóstico erróneo de uma perturbação do comportamento alimentar.^(6,23,25) Crianças mais pequenas podem, no entanto, também apresentar regurgitação.^(5,12,16) Sendo facilitada pelo decúbito dorsal vai, por sua vez, proporcionar a aspiração de conteúdo esofágico, contribuindo para a maior taxa de pneumonias de aspiração nestas idades.⁽⁵⁾

A perda de peso é um dos sintomas mais frequentes à altura do diagnóstico.^(5,12,16,23) Ao contrário dos doentes com acalásia secundária que podem perder peso num curto período de tempo, os doentes com acalásia primária normalmente mencionam uma redução ligeira a

moderada do seu peso normal, que ocorre ao longo de vários meses. Ainda que indolente, a perda de peso ou a má progressão ponderal pode ser o motivo principal pelo qual o doente vai ao médico.⁽²³⁾

A existência de pirose nestes doentes pode, à primeira vista, parecer paradoxal. No entanto, este sintoma pode ser justificado não pela passagem de ácido gástrico para o esófago, mas sim pela fermentação bacteriana e conseqüente acidificação dos restos alimentares acumulados. Assim, sintomas de refluxo que não sejam responsivos a terapêutica de DRGE (doença do refluxo gastro-esofágico) devem sugerir acalásia.^(10,23)

Considera-se também que a toracalgia, quando presente em casos de acalásia, é uma conseqüência de espasmos esofágicos, sendo sentida predominantemente naqueles que têm acalásia em estadio inicial. Os doentes descrevem a dor como um aperto retrosternal, podendo irradiar para o pescoço, mandíbula e costas. A maioria dos episódios de dor ocorrem a meio da noite e, apesar de não existir evidência científica para tal, aliviam com a ingestão de água fria ou outras bebidas. Para mais, ao contrário da disfagia, a dor torácica desta origem pode ser refratária à terapêutica cirúrgica.⁽²³⁾

Quando comparada com adultos, a população pediátrica mais provavelmente experiencia sintomas atípicos, como é o caso da sintomatologia respiratória e das complicações extra-esofágicas.^(5,11) A maior parte dos sintomas respiratórios é causada pela retenção de comida e de secreções e consiste sobretudo em queixas de tosse noturna e dispneia ligeira. Ocasionalmente, a aspiração do conteúdo esofágico pode levar ao desenvolvimento de pneumonia e à formação de abscessos pulmonares. Em casos mais avançados, a existência de um megaesófago pode mesmo provocar compressão mecânica da traqueia.^(5,14,23) A realização de uma radiografia do tórax pode revelar o desvio e compressão da mesma. Em doentes com sintomas respiratórios podem também ser encontrados sibilos dispersos e estridor à auscultação pulmonar.⁽²³⁾

Os doentes com acalásia podem apresentar-se com sintomatologia mais ligeira devido a atitudes adaptativas. Estas atitudes incluem comer devagar, movimentos estereotáticos ao comer e evitamento de circunstâncias sociais que envolvam refeições, entre outras. Com estas técnicas de adaptação auto-instruídas, o início dos sintomas pode ser lentamente progressivo, a perda de peso não tão acentuada e, assim, existir atraso na procura de ajuda médica.^(10,23)

Apesar da sua raridade, os sintomas que a acalásia provoca podem mimetizar outras patologias infantis mais comuns, pelo que uma suspeita precoce da doença e uma avaliação clínica precisa são aspetos fulcrais para um diagnóstico adequado.

Uma melhor caracterização da evolução natural da doença em crianças e estudos da frequência de cada sintoma neste grupo etário são exemplos de projetos de realização necessária no sentido de melhorar o conhecimento vigente sobre este tema. A literatura atual neste assunto encontra-se, ainda, demasiado dirigida aos adultos, contrariando a curva crescente de diagnósticos de acalásia em população pediátrica.

Abordagem clínica e métodos de diagnóstico

O diagnóstico de acalásia pode ser apontado pela história clínica, no entanto é frequentemente atrasado devido à raridade da doença na população pediátrica, à presença de outras doenças que representam fatores de confundimento e à realização pouco acessível da manometria esofágica. Os sintomas da acalásia são muitas vezes erroneamente interpretados como refluxo gastroesofágico (RGE), esofagite eosinofílica e perturbação do comportamento alimentar, entre outras, levando a diagnósticos falsos e a terapêuticas inapropriadas.^(2,5,12,14,15) De facto, em estudos realizados por Lee *et al.*, 50% das crianças foram previamente tratadas com procinéticos ou inibidores da bomba de prótons (IBP) antes do diagnóstico final de acalásia.⁽²⁶⁾ Estima-se que o atraso entre o início da manifestação dos sintomas e o diagnóstico varie entre 7 a 31 meses, mas que possa ir até aos 10 anos.^(1,11,26)

Score de Eckardt

A aplicação de um sistema de pontos aos sintomas de acalásia traz a vantagem de a avaliação dos efeitos do tratamento não ser só baseada na expectativa do clínico, mas também em critérios objetivos que têm em conta o bem-estar do doente.^(14,23) O score de Eckardt foi desenvolvido para objetivar os sintomas da acalásia e consiste na soma de pontos dados à presença e frequência de disfagia, regurgitação, toracalgia e perda de peso.^(10,18) O score de Eckardt encontra-se descrito na Tabela 1.

Score de Eckardt				
	Sintoma			
Pontuação	Perda de peso (kg)	Disfagia	Toracalgia	Regurgitação
0	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
1	<5	Ocasionalmente	Ocasionalmente	Ocasionalmente
2	5-10	Diariamente	Diariamente	Diariamente
3	>10	Todas as refeições	Várias vezes ao dia	Todas as refeições

Tabela 1 - Score de Eckardt, adaptado de ⁽²³⁾

Um doente completamente assintomático terá um score de 0, ao passo que o mais afetado pela doença terá um de 12. Como exemplo, uma criança que apresente perda de peso de 3kg (1 ponto), disfagia diária (2 pontos), nenhuma toracalgia (0 pontos) e regurgitação a todas as refeições (3 pontos), terá um score total de 6. O score de Eckardt apresenta

contudo algumas limitações, sendo exemplos o facto de não avaliar de forma objetiva a necessidade de intervenções adicionais e o critério “perda de peso” não se aplicar plenamente na população pediátrica dado que, nas crianças, má progressão ponderal ou rebato no crescimento seriam parâmetros mais apropriados do que perda de peso absoluta. Todavia, uma versão pediátrica do *score* de Eckardt que tenha isto em conta não foi, até à data, desenvolvida.⁽⁵⁾

A presença e severidade dos sintomas e, portanto, a aplicação de sistemas de pontuação não apresentam boa correlação com os achados manométricos, grau de dilatação do órgão ou prognóstico da doença. Assim, é fundamental uma investigação diagnóstica inicial completa, não apenas para realizar o diagnóstico correto, mas também para antever o prognóstico e estabelecer a melhor abordagem terapêutica para a doença.⁽¹⁴⁾

Métodos complementares de diagnóstico

A suspeita é dada pela história do doente, mas o diagnóstico só pode ser confirmado com recurso a métodos complementares. A abordagem clínica inclui exames radiográficos, endoscopia digestiva alta e manometria esofágica, este último considerado *gold-standard* para o diagnóstico e, mais recentemente, para a subtipagem da acalásia.^(5,12,14) Estima-se que doentes com acalásia requeiram pelo menos duas, por vezes três, modalidades de diagnóstico.⁽¹⁰⁾ Os vários métodos complementares de diagnóstico encontram-se descritos em seguida.

O estudo radiológico contrastado, ou trânsito esofágico baritado (TEB), trata-se de um exame de diagnóstico importante para definir a morfologia do esófago. Os achados clássicos de acalásia no TEB incluem tipicamente a dilatação proximal do esófago, a junção gastro-esofágica estreita com a forma de “bico de pássaro” ou “bico de lápis”, o aperistaltismo e o atraso no esvaziamento do contraste (Figura 1). Em casos avançados, a dilatação progressiva do esófago pode condicionar uma aparência em sigmoide e pode ser suficiente para estabelecer o diagnóstico.^(2,10,11,14,15) Este exame pode também ser útil para avaliar resultados equívocos da manometria.⁽⁵⁾



Figura 1 - Trânsito esofágico baritado com alterações típicas de acalásia

A endoscopia digestiva alta (EDA) é realizada rotineiramente em adultos para excluir uma obstrução mecânica ou pseuoacalásia, entidade que pode mimetizar a acalásia primária tanto clinicamente como manometricamente.^(2,5,12,15,22) Uma EDA normal não deverá dissuadir o clínico de estabelecer o diagnóstico de acalásia, dado que a mucosa esofágica poderá encontrar-se normal até cerca de 40% dos doentes. Podem, no entanto, ser evidenciadas esofagite e erosões, ocorrendo especialmente devido à estase crônica.^(10,14) Este exame poderá ainda ser complementado com biópsias que, se realizadas, poderão ajudar no diagnóstico diferencial com a esofagite eosinofílica, por exemplo.⁽⁵⁾

A introdução da manometria esofágica de alta-resolução tem permitido uma melhor caracterização da função motora do esôfago e melhor uniformização do conhecimento sobre as doenças da motilidade esofágica. Apesar de achados clínicos e radiológicos poderem sugerir acalásia, a manometria é atualmente considerada o *gold-standard* para a diagnosticar e subtipar.^(5,14,15,27,28) Este exame é realizado com a introdução de uma sonda fina e flexível com sensores de pressão através das narinas ou da boca até ao esôfago. As medidas de pressão mensuradas são concomitantemente transmitidas para um computador para interpretação e armazenamento.⁽²⁹⁾ O aspeto típico de uma manometria de um doente com acalásia consiste na ausência de peristalse no corpo esofágico, hipertensão do EEI (pressão de repouso >45mmHg) e relaxamento incompleto do EEI durante a deglutição (pressão residual >8mmHg).^(10,11,13-16) No entanto, a ausência destes achados não exclui o diagnóstico de acalásia dado que a função do EEI nas crianças é considerada heterogênea. Morera *et al.*

defendem que relaxamentos parciais ou mesmo normais podem também estar presentes na manometria destes doentes.^(11,30)

A análise manométrica do esôfago permitiu que se criasse uma classificação e subclassificação da acalásia, conforme as suas variações manométricas. A Classificação de Chicago V3.0 define três subtipos de acalásia, diferenciados pelos seus padrões de pressurização não-peristáltica. Os parâmetros envolvidos nesta subclassificação são o IRP – *integrated relaxation pressure*, o DCI – *distal contractile integral*, o DL – *distal latency* e CDP – *contractile deceleration point*.^(5,14,15,27) Os subtipos da acalásia e as suas características segundo a Classificação de Chicago estão descritas na Tabela 2 e Figura 2.

Classificação de Chicago V3.0		
Tipo	Esfíncter esofágico inferior	Corpo esofágico
I	Relaxamento incompleto	Aperistalse e ausência de pressurização esofágica
II	Relaxamento incompleto	Aperistalse e pressurização panesofágica em $\geq 20\%$ das deglutições
III	Relaxamento incompleto	Contrações prematuras (espásticas) com integral de contratilidade distal (DCI) > 450 mmHg·s·m em $\geq 20\%$ das deglutições

Tabela 2 - Classificação manométrica de Chicago para acalásia, retirado de ⁽¹⁴⁾

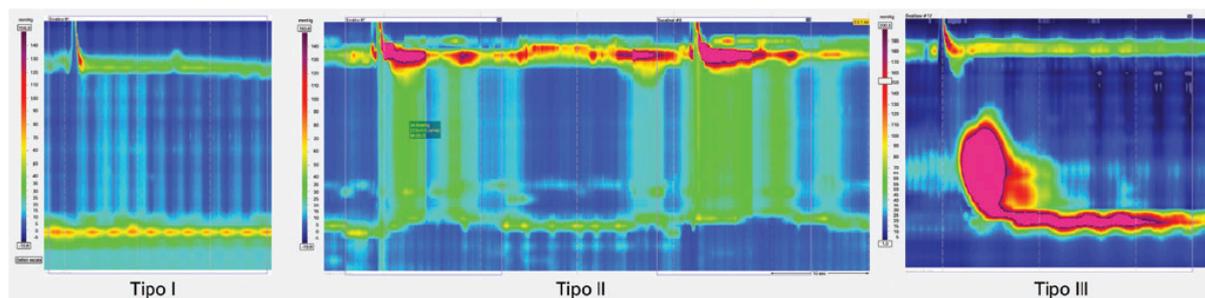


Figura 2 - Subtipos da acalásia em manometria de alta resolução, retirado de ⁽²⁷⁾

Considera-se também que a Classificação de Chicago poderá ser útil na determinação do diagnóstico diferencial com outras doenças da motilidade esofágica.⁽³¹⁾ A classificação ajuda ainda na escolha da melhor abordagem inicial, bem como no prognóstico da acalásia, dependendo do subtipo manométrico.^(1,14) Determinou-se que existe uma maior percentagem

de tratamentos bem-sucedidos, tanto com dilatação pneumática como com miotomia, para doentes com acalásia do tipo II quando comparados com doentes do tipo I ou III. As taxas de sucesso de tratamento para doentes de tipo II são elevadas em ambos os tratamentos, mas significativamente mais altas na dilatação. Doentes com o tipo III têm uma resposta limitada ao tratamento, especialmente após uma dilatação pneumática, o que implica que estes doentes poderão ser melhor tratados com miotomia de Heller ou POEM.⁽³²⁾

Apesar de serem consideradas *gold-standard* para o diagnóstico da acalásia tanto em adultos como em crianças, a manometria de alta resolução e Classificação de Chicago apresentam várias limitações. Tendo em conta que esta classificação não foi criada nem validada para a população pediátrica, a sua implementação em estudos manométricos pode cursar com alguns problemas.^(5,33) Estudos realizados por Singendonk *et al.* revelam que alguns dos parâmetros usados na classificação de Chicago, nomeadamente o IRP e o DL, são dependentes da idade e do tamanho do doente. Estes autores concluem então que a translação da Classificação de Chicago para o contexto pediátrico pode levar ao diagnóstico excessivo de doenças da motilidade esofágica. Assim, é necessário um ajuste destas medidas de forma a melhorar a precisão do diagnóstico em crianças.⁽³³⁾ Para além disso, os registos manométricos em pediatria podem ser mais difíceis de interpretar devido a uma maior probabilidade de deglutições múltiplas e artefactos resultantes do movimento da criança e de choro.⁽⁵⁾

Ultimamente têm sido propostos outros métodos complementares ao diagnóstico de acalásia, entre eles a manometria de impedância de alta resolução e o endoFLIP (*Endolumenal Functional Lumen Imaging Probe*).^(5,34) O endoFLIP é uma nova tecnologia que permite a avaliação das propriedades mecânicas do esófago e da junção gastroesofágica, usando planimetria de impedância.⁽³⁵⁾ Com a ausência de ajuste à idade dos valores de referência dos parâmetros da Classificação de Chicago V3.0, a manometria de impedância de alta resolução tornou-se um exame mais recorrente, numa tentativa de complementar a abordagem diagnóstica. Apesar de ser necessária investigação adicional, a aplicação destas novas técnicas pode vir a melhorar e a validar critérios de diagnóstico, contribuindo para o estabelecimento de diagnósticos mais fidedignos e melhorando a avaliação do doente durante o seu seguimento.⁽⁵⁾

Um último aspeto a ser considerado, mas não por isso menos importante, é a gestão nutricional de crianças com acalásia. Estes doentes podem apresentar-se malnutridos à apresentação e, por isso, beneficiam de uma avaliação global do seu estado nutricional, sendo a antropometria o seu pilar. Nas crianças com menos de 2 anos de idade, avalia-se o peso, o comprimento, o perímetro cefálico e calcula-se a relação peso-para-altura. Já nas crianças com mais de 2 anos, avalia-se o peso, altura e o índice de massa corporal (IMC).⁽³⁶⁾ Pode ser

igualmente útil realizar uma medição do perímetro do braço e uma inspeção das pregas cutâneas. Além disso, é imprescindível um exame físico focado em sinais de desnutrição avaliando a gordura subcutânea e atrofia muscular, assim como uma análise de possíveis deficiências micronutricionais (ferro, zinco e vitaminas lipossolúveis, nomeadamente a D). A severidade e duração dos sintomas, nomeadamente de regurgitação/vômitos, ajudam a clarificar até que ponto a criança tolera uma dieta normal e o grau de cronicidade da desnutrição. Por outro lado, a presença de limitação funcional ajuda a esclarecer se uma criança é simplesmente magra ou se existem sinais de perda de peso recente devido a ingestão calórica insuficiente.⁽³⁷⁾

Tratamento

O diagnóstico de acalásia implica sempre medidas terapêuticas. Tendo em conta que se trata de uma doença substancialmente mais comum na população adulta, as estratégias terapêuticas têm-se baseado em grande medida na experiência existente em adultos, não existindo um tratamento *standard* em crianças.⁽¹⁸⁾ O objetivo do tratamento é a remoção da obstrução funcional ao nível do EEI e melhorar o esvaziamento esofágico, dado que não existem terapêuticas eficazes para aumentar a mobilidade do corpo esofágico. Assim, o doente melhora dos seus sintomas e previne-se o desenvolvimento de um mega-esófago.^(2,5,11,12,38) Consequentemente, sendo a acalásia uma doença progressiva, se a obstrução for atenuada numa fase precoce, a evolução para estadio final e necessidade de uma esofagectomia tornam-se menos prováveis.⁽³⁹⁾ Apresenta-se neste capítulo uma visão geral sobre as opções de tratamento, focando em particular nas quatro principais, assim como nos avanços e possibilidades para o futuro.

Atualmente a terapêutica da acalásia passa por uma das seguintes opções: tratamento farmacológico, injeção de toxina botulínica, a dilatação pneumática e a miotomia de Heller. À data, a dilatação pneumática e a miotomia laporoscópica de Heller são consideradas as opções terapêuticas mais eficazes nas crianças.^(2,5,12,35,39) Ambos os métodos procuram reduzir a pressão do EEI através da destruição de fibras musculares esfínterianas sendo o RGE reportado como complicação mais frequente. De forma a combater esta ocorrência, a miotomia de Heller é ainda, na maior parte dos casos, combinada com uma funduplicatura parcial.^(2,5,11)

A escolha entre tratamentos baseia-se nas suas diferenças intrínsecas, na disponibilidade de competência local e no tipo manométrico de acalásia.⁽³⁵⁾ A dilatação pneumática é menos dispendiosa, menos invasiva e pode ser realizada em ambulatório. No entanto, também se recorre à anestesia geral e há frequentemente a necessidade da repetição do procedimento. Por outro lado, a miotomia, ainda que cirúrgica, corresponde a um procedimento único. Ambas as opções são eficazes, mas certos estudos sugerem uma menor taxa de sucesso nas crianças tratadas com dilatação pneumática.^(1,5,6)

Além dos quatro referidos, um novo tratamento - POEM (*per-oral endoscopic myotomy*) - está cada vez mais a ser usado em contexto pediátrico. Num futuro próximo, pode vir a representar uma opção terapêutica endoscópica de primeira linha, substituindo a miotomia. Por agora, ainda requer uma elevada competência local, uma vez que só é realizada em alguns centros pioneiros.^(5,6)

Realiza-se de seguida uma análise detalhada a cada um dos principais tratamentos possíveis.

Tratamento farmacológico

O tratamento médico da acalásia não deve ser diretamente comparado com outros tipos de tratamento mais definitivos, como é o caso da dilatação e da cirurgia. Deve, contudo, ser considerado por um lado, como uma possibilidade de tratamento quando outras não são aplicáveis ou falharem ou, por outro lado, como uma escolha reservada para casos selecionados que poderão beneficiar apenas do uso de fármacos.⁽⁴⁰⁾ De momento, as opções de tratamento farmacológicas têm pouca indicação na população pediátrica. Os fármacos usados são vários, entre eles bloqueadores de canais de cálcio (BCC), nitratos, eritromicina e antidepressivos tricíclicos. No entanto, devido aos seus efeitos imprevisíveis, eficácia de curto-prazo e potenciais reações adversas, este tipo de tratamento não é muito aconselhado na prática clínica.^(5,10,11,13,15,16)

Injeção endoscópica intra-esfincteriana de toxina botulínica

O mecanismo de ação em que se baseia este procedimento consiste no bloqueio temporário da libertação de acetilcolina dos neurónios motores excitatórios ao nível no EEI. Apesar de provocar um alívio inicial dos sintomas, o seu efeito desaparece rapidamente, durando cerca de 4 meses.^(10,11,13,35) A injeção de toxina botulínica é menos eficaz que as outras opções disponíveis, requer várias intervenções e tem como consequência indesejada a propensão a complicações de qualquer situação pós-cirúrgica devido à formação de cicatriz na submucosa. É, portanto, mais comumente usada em doentes que não são candidatos a dilatação ou cirurgia.^(10,16,35,41,42)

Dilatação pneumática

A dilatação pneumática destrói as fibras musculares do EEI através da dilatação endoluminal com um balão e é mais comumente realizada sob orientação fluoroscópica. No entanto, também é possível usar apenas a endoscopia, ainda que a técnica seja considerada mais difícil. Existem três tamanhos de balão disponíveis (30, 35 e 40mm de diâmetro). A abordagem convencional consiste em começar com o balão de 30mm e progredir para diâmetros maiores caso não haja resposta.⁽³⁵⁾ Em particular para crianças com mais de 8 anos, o tamanho do balão recomendado é de 35mm.⁽¹¹⁾

O acompanhamento imagiológico antes da dilatação pode facilitar a avaliação da extensão, multiplicidade e tortuosidade da estenose e a presença divertículos, de modo a conseguir colocar corretamente o fio-guia durante o procedimento. É, assim, recomendada uma avaliação meticolosa do caso de modo a evitar complicações como a criação de um falso

lúmen na parede esofágica, a colocação do fio-guia num pseudo-divertículo ou a perfuração esofágica com conseqüente mediastinite.⁽⁴³⁾

Vários estudos têm reportado o uso da dilatação pneumática do EEI e a maioria considera a sua realização sob anestesia geral uma modalidade de tratamento segura e bem-sucedida na maior parte dos doentes pediátricos com estenoses esofágicas.^(5,43) Os diferentes ensaios mostram que as taxas de sucesso da dilatação pneumática em crianças estão entre os 55-70% para dilatações únicas e nos 90% para múltiplas dilatações, existindo um concomitante risco de perfuração durante o procedimento de 3-12%.^(12,13,16) É frequentemente necessária uma série de dilatações para se obter o alívio sintomático, apesar de que a reposta à primeira dilatação pode prever a resposta de dilatações subseqüentes.⁽¹¹⁾ De facto, múltiplas dilatações podem não apresentar bons resultados a longo prazo. Uma primeira dilatação sem sucesso deverá levar o clínico a considerar uma abordagem terapêutica alternativa.⁽⁴⁴⁾

A evidência atual indica ainda que crianças que são sujeitas a dilatação eventualmente apresentam recorrência de sintomas, requerendo assim miotomia.⁽¹⁶⁾ Alguns estudos de Boeckxstaens *et al.* referem não existir diferença significativa entre as taxas de sucesso da dilatação pneumática e da miotomia.⁽⁴⁵⁾ Constantini *et al.* acrescentam que num adulto recém-diagnosticado, tanto a cirurgia como uma série de 2-3 dilatações são opções igualmente boas, especialmente se não houver disponibilidade local ou imediata de especialistas. No entanto, doentes jovens devem ser propostos a miotomia desde o início, dado que esta ainda representa a melhor e mais eficaz forma de tratamento.^(16,44,46,47) De facto, estudos levados a cabo por Di Nardo *et al.* e Alderliesten *et al.* sugerem que a idade jovem, especialmente se inferior a 6 anos, aparenta ser um fator preditivo negativo para o sucesso da dilatação pneumática e, conseqüentemente, para a dispensabilidade de posterior miotomia.^(48,49) Por outro lado, em crianças mais velhas, a dilatação pneumática pode ser bastante eficaz, poupando a criança a uma intervenção cirúrgica.⁽¹¹⁾ As opiniões divergem também sobre se a realização de algum procedimento terapêutico antes da cirurgia poderá comprometer os seus resultados. Um estudo realizado por Vandewalle *et al.* sugere que existe uma associação positiva entre uma qualquer intervenção pré-cirúrgica (injeção ou dilatação) com a necessidade de dilatação pós-cirúrgica. Quer isto dizer que a realização inicial de outro procedimento terapêutico pode, em alguma medida, prejudicar o resultado da cirurgia caso esta venha a ser realizada.^(16,46) Outros estudos, contudo, defendem que a dilatação pneumática não interfere com os resultados de uma miotomia *à posteriori*.^(41,42) Como alternativa, Tan *et al.* comparam a eficácia entre a dilatação pneumática e o novo método POEM no tratamento primário da acalásia em crianças. Estes investigadores concluem que a eficácia a curto-prazo dos dois métodos aparenta ser equiparável, mas que a POEM poderá ter melhores resultados a longo-prazo.⁽⁵⁰⁾

Para além de apresentar taxas de sucesso menores, cerca de um terço dos doentes experienciam complicações após uma dilatação. No entanto, à exceção da perfuração esofágica, estas são na sua maioria pouco significativas. Não obstante, estima-se que apenas 50% de todos os doentes com perfuração sejam tratados conservadoramente, sendo necessária cirurgia nos restantes. As contraindicações para a dilatação pneumática são mau *status* cardiopulmonar ou outras comorbilidades do doente que possam impedir uma cirurgia caso ocorra uma perfuração esofágica.⁽¹⁵⁾

Esofagmiotomia de Heller modificada

A realização desta técnica é considerada pela comunidade científica o tratamento cirúrgico de preferência. Está associada a altas taxas de alívio sintomático e eficácia mais prolongada.^(3,11,16,26,35,38,39,41,51,52) A técnica da miotomia cirúrgica do EEI evoluiu desde cirurgia aberta (toracoscopia e laparotomia) até ao método usado atualmente, a miotomia laparoscópica minimamente invasiva associada a uma funduplicatura parcial.^(35,53) A abordagem laparoscópica é preferível à laparotomia por estar associada a menos dor, internamentos hospitalares mais curtos, melhores resultados estéticos e um regresso mais rápido tanto das crianças como dos cuidadores às suas atividades normais.^(2,11,52,53) A abordagem abdominal é preferível à torácica, o que constitui outro aspeto técnico muito importante. Pela via abdominal, consegue-se ver e manusear melhor o estômago e aceder facilmente ao terço inferior do esófago, o que não acontece pela via torácica.^(15,39) Além do mais, em crianças pequenas, é arriscado e difícil realizar uma funduplicatura a partir da cavidade pleural sem destruir o hiato esofágico. Uma consequente hiatoplastia poderia aumentar o risco de recorrência de disfagia.⁽³⁹⁾ Há quem defenda, contudo, que a abordagem toracoscópica pode ser preferível devido ao maior grau de exposição do esófago intratorácico e à pouca necessidade de disseção do esófago intra-abdominal, conservando o ligamento frenoesofágico e o ângulo de His. Pensa-se que a preservação destas estruturas salvaguardam o mecanismo anti-refluxo natural do EEI, ainda que se reduza o seu tónus muscular.⁽⁵⁴⁾

A associação ou não de funduplicatura à cirurgia continua um dos principais assuntos ainda por esclarecer. A questão prende-se na possibilidade de a miotomia deixar o EEI incompetente e, assim, predispor ao aparecimento de RGE.^(52,55) A miotomia com ou sem a funduplicatura parcial aparenta ser mais eficaz em crianças que em adultos, proporcionando um alívio dos sintomas de 77.8-93.7% dos doentes.^(16,52) Dados atuais sugerem que pode existir alguma função residual do EEI após a miotomia e que esta, combinada com pressões do EEI mais elevadas, servem como fatores protetores contra o refluxo sintomático pós-cirúrgico. Com efeito, alguns autores defendem que doentes com alguma motilidade esofágica

(por exemplo, com DCI alto e algumas contrações esofágicas eficazes), poderão não requerer funduplicatura.⁽¹⁶⁾ Vaos *et al.*, entre outros, recomendam inclusive abandonar a funduplicatura e ao invés realizar uma disseção paraesofágica mínima, particularmente na zona da junção gastroesofágica.^(52,55) Outros estudos, contudo, têm vindo a mostrar o seu benefício e a funduplicatura parcial é prática comum em muitos centros de referência.⁽¹¹⁾

Caso realizada, é necessária particular atenção à técnica anti-refluxo pela qual se opta. A funduplicatura anterior a 180°, ou funduplicatura modificada de Dor, é geralmente a mais indicada, uma vez que protege de possíveis herniações da mucosa, previne a ocorrência de extravazamento de conteúdo alimentar e apresenta bom controlo do RGE a longo prazo. Uma funduplicatura a 360°, ou funduplicatura de Nissen, apresenta um maior risco de disfagia no pós-cirúrgico.^(10,11,26,39) Num avanço inédito, foi realizada em 2019, pela primeira vez em contexto pediátrico, uma funduplicatura endoscópica, com bons resultados nos 6 meses seguintes.⁽⁵⁶⁾

De acordo com a literatura atual, a recorrência de sintomas em crianças após cirurgia, especialmente de disfagia, acontece entre 0-20% das vezes, valor semelhante à taxa de recorrência dos adultos.⁽⁵¹⁾ Fatores de bom prognóstico em doentes submetidos a miotomia incluem a idade jovem, uma pressão de repouso do EEI > 30mmHg e um esófago sem tortuosidades.⁽¹⁵⁾ Por outro lado, as causas de recorrência incluem sobretudo miotomia incompleta, cicatrização demorada e funduplicatura demasiado apertada.⁽¹⁵⁾ A realização de uma esofagomiotomia de Heller deverá ser assim levada com cuidado, uma vez que uma miotomia inadequada é, como referido, uma causa potencial para a recorrência de sintomas.^(28,57)

Existem técnicas que auxiliam na realização da miotomia, visando uma melhor eficácia terapêutica e uma redução das complicações, entre elas a endoscopia e manometria intra-operatórias. O intuito da utilização da endoscopia intra-operatória é de facilitar a identificação da transição do epitélio esofágico ao nível da junção esófago-gástrica, de forma a assegurar que a miotomia tenha extensão distal adequada até ao cárdia.⁽⁵⁷⁾ Já a manometria esofágica intra-operatória foi introduzida de forma assegurar a adequação da miotomia, tanto em adultos como em crianças, tendo recentemente sido substituída pela manometria de alta resolução.^(28,57) Com esta integração, procura-se avaliar intra-operatoriamente o impacto da miotomia no tónus de repouso do EEI, o que permite individualizar o procedimento para cada doente. Estudos neste âmbito realizados por Yu *et al.* concluem que as crianças nas quais a manometria de alta resolução foi usada intra-operatoriamente apresentam uma melhoria sintomática mantida a longo prazo e um *score* de qualidade de vida comparável a pessoas saudáveis. Estes investigadores acrescentam que a integração da manometria na sala

operatória é exequível e proporciona uma maior colaboração multidisciplinar na gestão de uma doença complexa como a acalásia.⁽²⁸⁾

Na eventualidade de insucesso terapêutico da miotomia de Heller, uma dilatação pneumática poderá ser realizada de forma segura. Alternativamente é ainda possível refazer a miotomia com a mesma técnica ou até com POEM.^(15,35)

Não é raro encontrar complicações associadas à miotomia laparoscópica de Heller. A mais comum é a perfuração da mucosa esofágica ou gástrica que acontece durante o procedimento e é rapidamente identificada e imediatamente reparada.⁽¹⁵⁾ Quando a perfuração não é identificada e o seu tratamento protelado, a situação torna-se naturalmente mais grave.⁽⁵³⁾

Recentemente foi introduzida a técnica assistida por robô. Esta tem vindo a ser realizada de forma gradual em crianças, sendo considerada uma abordagem segura e com boa relação custo-benefício.^(3,38)

Avanços no tratamento da acalásia

No panorama atual, têm sido realizados alguns avanços focados no tratamento da acalásia. São assim apresentados alguns exemplos mais promissores como a POEM, *self-expanding stents* e escleroterapia endoscópica.

POEM (per-oral endoscopic myotomy)

A miotomia endoscópica peroral (POEM) é uma técnica recente no tratamento da acalásia. Na POEM, é criado endoscopicamente um túnel submucoso para chegar ao EEI e assim dissecar as fibras musculares.^(5,15) Uma das suas grandes vantagens é a possibilidade de ajustar a extensão da disseção de acordo com a informação manométrica e endoscópica pré-operatória.⁽⁵⁸⁾ Comparativamente ao procedimento laparoscópico, em que a miotomia se encontra limitada à parte do esófago acessível pelo diafragma, uma miotomia endoscópica pode ser estendida a todo o tecido muscular liso do esófago, se necessário. Este procedimento está associado a menos dor após o procedimento, uma hospitalização mais curta e um melhor controlo dos sintomas de disfagia e do score de Eckardt.^(5,11,16,59) As guidelines mais recentes da American Society for Gastrointestinal Endoscopy recomendam ainda que a POEM seja o tratamento preferencial nos doentes com acalásia tipo III.⁽³⁵⁾

No entanto, e apesar destas vantagens, a ocorrência de complicações e a necessidade de uma re-intervenção da POEM na população pediátrica ocorrem a frequências comparáveis às da miotomia de Heller.⁽⁵⁹⁾ São exemplos de complicações refluxo persistente, perfurações, pneumotórax, enfisema subcutâneo e presença de ar retroperitoneal.^(5,11,16) Todavia, casos

graves são raros, especialmente se o procedimento for realizado por cirurgiões experientes.^(35,58)

Atualmente, as questões principais que se levantam sobre o uso da POEM em crianças assentam na viabilidade da sua realização em doentes de baixo peso e no risco de RGE iatrogénico após o procedimento. Em relação ao primeiro ponto, Caldaro *et al.* consideram que a idade e o peso não devem ser consideradas uma limitação à realização da POEM. Por conseguinte, a técnica endoscópica parece ser aplicável em crianças muito pequenas, mas não existe informação suficiente para que se estabeleçam limites de peso e idade específicos.⁽⁵⁸⁾ No que se refere ao RGE, pela sua natureza endoscópica a POEM não inclui um procedimento anti-refluxo, sendo assim o risco de refluxo substancial (até 46% num estudo realizado em adultos) e representando uma desvantagem importante.⁽¹⁵⁾

Múltiplos estudos e meta-análises têm também reportado a eficácia e segurança da POEM no seguimento a curto prazo em população pediátrica.^(35,58-62) Neste âmbito, Yamashita *et al.* reportam o caso de uma menina de 9 anos de idade que foi submetida a POEM com bons resultados a curto e longo prazo, encontrando-se sem sintomas nem sinais de RGE dois anos após o procedimento.⁽⁶³⁾ Todavia, ensaios na resposta a longo prazo continuam escassos, pelo que é difícil tirar conclusões nessa medida.⁽⁴⁷⁾

São assim necessários estudos em grande escala que comparem a POEM com a dilatação pneumática e com a miotomia de Heller antes de ser possível estabelecer este método como a opção de tratamento endoscópica de primeira linha em crianças.^(15,60) Desde a sua primeira aplicação em contexto pediátrico em 2012 por Maselli *et al.*, a prática da POEM tem crescido em popularidade, no entanto ainda só é realizada em alguns centros pioneiros.^(5,6,11,34,64)

Self-expanding stents e escleroterapia endoscópica

Self-expanding stents e escleroterapia endoscópica têm vindo a ser descritos como opções para o tratamento da acalásia em adultos, mas ainda não desempenham qualquer papel no tratamento de crianças⁽⁵⁾, não sendo de particular interesse no âmbito deste trabalho.

A utilidade destes *stents* tem vindo a ser avaliada de forma prospetiva em adultos. Os resultados no seguimento destes doentes foram positivos, sem história de perfurações ou mortalidade associada ao tratamento. No entanto, há relato de alguns casos de migração do *stent*, RGE e dor torácica.⁽⁵⁾

A escleroterapia baseia-se no efeito necrotizante do etanolamionoleato no músculo esofágico. Só deve ser considerada nos doentes com acalásia refratária que não são elegíveis

para miotomia, sendo que a fibrose consequente dificulta a realização de uma miotomia subsequente, se necessária.^(5,10)

Possibilidades futuras

As abordagens previamente apresentadas atuam destruindo as fibras musculares do EEI, pelo que não corrigem a lesão subjacente ao mecanismo da acalásia de forma a reestabelecer a sua função. Em teoria, seria possível usar fármacos imunomoduladores para prevenir o mecanismo fisiopatológico, servindo de alternativa viável a qualquer um dos tratamentos acima mencionados. O uso destes fármacos parte da assunção de que a perda dos neurónios mientéricos resulta de um processo imunomediado. No entanto, na generalidade dos casos, aquando do diagnóstico o número de neurónios encontra-se já reduzido a um nível crítico, o que leva a questionar se a cessação do processo inflamatório poderá restaurar a sua função.⁽¹⁵⁾ Existe, todavia, um relato de caso de um doente com acalásia e esofagite eosinofílica que apresenta uma melhoria na motilidade esofágica e desaparecimento da disfagia após tratamento com 50mg de prednisolona.⁽⁶⁵⁾

Como alternativa ao uso de fármacos para prevenir o mecanismo fisiopatológico, poder-se-á realizar uma transplantação neuronal de células estaminais. As investigações neste âmbito têm apresentado avanços promissores, colocando como possibilidade de que, no sucesso das mesmas, a recuperação funcional seja uma realidade.⁽¹⁵⁾

Otimização nutricional

Tendo em conta que a perda de peso e a má progressão ponderal são frequentes em crianças com acalásia, a otimização nutricional não deve ser descartada como um complemento ao tratamento. As diferentes abordagens para otimização nutricional incluem alimentação oral, nutrição entérica e nutrição parentérica.⁽⁶⁶⁾

A abordagem preferencial deverá ser a alimentação oral. Quando esta não é possível, a nutrição entérica é geralmente preferível à parentérica dado não ser tão invasiva, preservar a função digestiva e apresentar menos complicações infecciosas. Para além disso, o custo e a duração da estadia hospitalar são menores.⁽⁶⁶⁾ Um exemplo prático de nutrição entérica é a colocação de uma sonda nasogástrica em doentes com risco acrescido de aspirações, nomeadamente até ser realizada alguma intervenção terapêutica ou se esta não for possível. Estes doentes devem ainda ser aconselhados a comer numa posição vertical e a minimizar as refeições antes de dormir.⁽³⁷⁾

Em casos de doentes nos quais a disfagia ocorra predominantemente para sólidos, pode-se tentar introduzir uma dieta líquida ou estimular a tolerância aos sólidos acompanhando-os por líquidos imediatamente a seguir.⁽³⁷⁾

Por fim, crianças com doenças da motilidade esofágica complexas, como é o caso da acalásia, e que requeiram apoio nutricional, devem ser acompanhadas por uma equipa multidisciplinar idealmente composta por um gastroenterologista pediatra, um cirurgião e um nutricionista.⁽³⁷⁾

É indubitável que é necessário um tratamento eficaz e definitivo para crianças com acalásia. Apesar da evidência atual sugerir que uma abordagem cirúrgica fornece benefícios duradouros, existem estudos que objetivam que crianças com acalásia apresentam uma qualidade de vida significativamente inferior quando comparadas com crianças saudáveis ou mesmo com crianças com doença intestinal inflamatória, justificando a necessidade da melhoria da terapêutica atual.⁽⁶⁷⁾

Seguimento e complicações

Os mecanismos subjacentes da acalásia ainda são desconhecidos e, por isso, ainda não são o alvo das opções terapêuticas disponíveis. Ainda assim, cerca de 90% dos doentes com acalásia conseguem voltar a ter uma deglutição quase normal e uma boa qualidade de vida com os tratamentos atuais. Como apresentado no capítulo anterior, poucos são os que são tratados com um só procedimento, muitos têm recaídas ao longo da sua vida e necessitam de intervenções suplementares. Assim, o seguimento dos mesmos torna-se imprescindível e terá de ser indubitavelmente cuidadoso.⁽¹⁵⁾ Após o tratamento, os doentes necessitam de ser alvo de vigilância de sintomas de DRGE e de monitorização da dilatação esofágica, existindo também risco subsequente de desenvolver um carcinoma esofágico.⁽⁵⁾ Neste capítulo, serão abordados em maior detalhe os métodos usados no *follow-up* destes doentes, bem como as complicações possíveis.

Em geral, não existe diferença na esperança de vida ou mortalidade em doentes tratados para acalásia quando comparados com a população em geral. Contudo, estudos mostram que, duas décadas após a realização de uma esofagiotomia e fundoplicatura anterior, existe evidência de deterioração clínica após bons resultados iniciais. A causa para esta recorrência é principalmente um aumento do refluxo ácido e as suas complicações associadas. Os sintomas podem também recorrer devido a uma miotomia incompleta, ao recrescimento de fibras musculares ou à formação de estenoses.⁽¹⁰⁾

Devido à sua simplicidade, o alívio de sintomas é tradicionalmente usado para avaliar o resultado do tratamento da acalasia.^(10,68) Têm sido desenvolvidos vários sistemas de pontuação para avaliar a resposta ao tratamento, sendo mais usado o *score* clínico de Eckardt.^(5,23) Nesta escala, pode-se assumir remissão clínica se o *score* for inferior a 4 e o doente se sentir confortável com os sintomas permanentes.^(14,23) No entanto, a disparidade entre a resposta sintomática e a melhoria objetiva é muito comum. Este fenómeno pode ocorrer sobretudo por dois motivos: em primeiro lugar, porque a disfagia é habitualmente tão incomodativa e representa um papel tão grande na vida dos doentes que qualquer melhoria, por muito menor que seja, é várias vezes exagerada; em segundo lugar, porque a deservação do esófago pode alterar a perceção de deglutir. Consequentemente, é difícil determinar o sucesso da terapia apenas pela avaliação de sintomas.⁽⁶⁸⁾

Por outro lado, testes fisiológicos têm-se apresentado tanto como os melhores métodos diagnósticos, como os melhores preditores de sucesso terapêutico a longo prazo, face à utilização de sistemas de pontuação de sintomas.^(10,15,68) Destes testes, abordar-se-ão o trânsito esofágico baritado, a manometria esofágica de alta resolução e o endoFLIP.

Trânsito esofágico baritado

O trânsito esofágico baritado (TEB) é um método acessível e objetivo de avaliar o esvaziamento esofágico e, por isso, é usado no seguimento de doentes tratados para acalásia.^(5,10,68-70) Este exame ajuda a definir o sucesso fisiológico da miotomia, prevenindo assim cirurgias desnecessárias quando os sintomas persistem ou recorrem. Ainda, o TEB pode incitar a mais estudos num doente assintomático sem melhoria no esvaziamento esofágico, contribuindo para um tratamento atempado de uma possível recorrência.⁽⁶⁸⁾

Objetivamente, um sucesso terapêutico pode ser admitido se no TEB houver, em 5 minutos, uma redução de pelo menos 50% na altura da coluna de estase pós-terapêutica, comparada com a altura pré-terapêutica. Doentes que apresentem esta redução têm melhor prognóstico e são menos prováveis de reportar, no futuro, persistência de disfagia.^(5,69,70)

Como referido anteriormente, existe, contudo, uma dissociação entre a melhoria sintomática e a melhoria objetiva, podendo esta ser evidenciada pelo TEB. O papel deste exame como preditor do sucesso terapêutico em termos de melhoria sintomática (e não objetiva) ainda não se encontra completamente definido. Kostic *et al.* afirmam que a presença de sintomas após a miotomia não se relaciona com o grau de esvaziamento esofágico. Na prática, um doente pode estar assintomático mas não apresentar melhoria significativa do esvaziamento após o tratamento.⁽⁶⁸⁾ Vaezi *et al.* verificam ainda que em 30% de doentes adultos assintomáticos existe retenção esofágica de bário após estes serem submetidos a dilatação pneumática. Apesar da melhoria sintomática, 90% destes doentes irão mostrar recorrência de sintomas um ano após o tratamento. Os autores concluem assim que o TEB deverá ser usado para avaliar todos os doentes antes e depois da realização de uma dilatação pneumática, de modo a identificar os que têm maior probabilidade de recorrência de sintomas e, conseqüentemente, maior probabilidade de necessitar de uma nova intervenção terapêutica.⁽⁷⁰⁾

Apesar de sujeitar o doente a radiação, o TEB é uma técnica simples, confortável para o doente, vastamente disponível e relativamente barata.^(5,68) Estudos vêm ainda mostrar que o TEB é equivalente à manometria de alta resolução no que toca a prever a resposta dos doentes à terapêutica.⁽⁶⁹⁾

Manometria esofágica de alta resolução

A manometria de alta resolução pode ser usada para prever a probabilidade de recorrência da acalásia após o tratamento e tem sido avaliada em vários estudos em doentes adultos. Têm vindo a provar-se bons preditores de prognóstico a existência de um IRP <10mmHg ou uma redução da pressão basal do EEI após uma dilatação, estando associados

a um menor risco de recaída nos 3 meses seguintes.^(10,49) Como referido anteriormente, este exame tem ainda a vantagem de prever a resposta ao tratamento em diferentes tipos manométricos de acalásia. Em doentes adultos, as taxas de sucesso são significativamente mais altas para o tipo II do que para o tipo I e III.^(15,28,32,71)

endoFLIP (*Endolumenal Functional Lumen Imaging Probe*)

O endoFLIP aparenta ser um método promissor na avaliação do sucesso da miotomia endoscópica ou cirúrgica. No contexto pediátrico, foi usado pela primeira vez em 2017 por Kethman *et al.* num grupo de 10 crianças, obtendo bons resultados.⁽³⁴⁾ Os estudos que têm vindo a ser realizados com o endoFLIP mostram que a distensibilidade da junção gastroesofágica está reduzida em doentes com acalásia e que o insucesso terapêutico está relacionado com distensibilidades mais baixas.⁽³⁵⁾

Para além do uso como preditor do sucesso do tratamento, pode também ser utilizado intra-operatoriamente, oferecendo a possibilidade de avaliar a miotomia do EEI em tempo-real. Deste modo, pode vir a constituir um método de individualizar a miotomia, escolhendo ou não realizar funduplicatura, procurando reduzir o risco de RGE. O endoFLIP tem assim potencial para ser usado como uma ferramenta de calibragem durante as cirurgias para tratamento da acalásia.^(5,34)

Apesar de ser uma técnica nova e o conhecimento do seu papel na acalásia estar ainda em desenvolvimento, o endoFLIP aparenta ter capacidade de fornecer informação adicional e complementar com muita utilidade na avaliação e gestão de doentes com acalásia.⁽³⁵⁾

Complicações da acalásia

Refluxo gastro-esofágico (RGE)

A doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) pode ocorrer na criança após intervenção terapêutica devido à disrupção do EEI. No entanto, a maioria dos estudos feitos em crianças não parece relatar diferença da incidência de RGE após miotomia com e sem funduplicatura. Em adultos, contudo, a concomitante funduplicatura parcial diminui a exposição patológica ao ácido gástrico e, conseqüentemente, diminui os sintomas de RGE.⁽⁶⁰⁾ Esta diferença pode ser justificada pelo facto de crianças pequenas ainda não serem capazes de verbalizar os seus sintomas ou até que os considerem como sendo parte do conjunto dos seus sintomas de acalásia. Os estudos em crianças, para além de retrospectivos e de amostras pequenas, são realizados com uma menor duração de seguimento quando comparados com os estudos em adultos, podendo contribuir assim para uma menor incidência de RGE nesta faixa etária.⁽⁵⁾

Independentemente desta diferença, a DREG pós-terapêutica nas crianças requer um seguimento diligente, especialmente em doentes que são tratados com POEM, com a qual não é associada a funduplicatura.⁽⁶¹⁾ Para tal, a endoscopia pode ser uma ferramenta de escolha, dado que é capaz de detetar esofagite e complicações do RGE, sendo exemplos as alterações de esófago de Barrett e estenoses pépticas.⁽³⁵⁾ No entanto, uma avaliação baseada apenas na sintomatologia e na endoscopia pode subestimar a incidência real de refluxo. A pHmetria de 24 horas é o exame *gold-standard* para avaliar DRGE e deve ser realizada quando possível.⁽⁶¹⁾

As consequências a longo prazo de RGE ainda não são bem conhecidas em doentes pediátricos. Pode estar recomendada a prescrição de inibidores da bomba de prótons em todos os doentes durante os primeiros 3 meses. Posteriormente, apenas as crianças com evidência objetiva de RGE continuam com esta terapêutica.^(35,61)

Megaesófago

Com o avançar do tempo e o aumento da duração de sintomas, alguns doentes com acalásia podem desenvolver um esófago largamente dilatado, adquirindo a forma de sigmoide. Esta sequência de eventos normalmente ocorre em doentes refratários a múltiplas atitudes terapêuticas. Se o diâmetro do esófago destes doentes atingir pelo menos 7cm, aplica-se o termo “megaesófago avançado” ou “dolicomegaesófago”.⁽²³⁾

Os doentes com um megaesófago avançado representam o maior desafio terapêutico na acalásia. Assume-se que apenas a resseção esofágica leve a um alívio de sintomas duradouro, apesar de já ter sido sugerido que a dilatação pneumática poderá ter alguma eficácia nestes doentes. Ainda assim, a maior parte dos peritos preconiza que estes doentes devem ser tratados inicialmente com miotomia de Heller.^(10,23)

Não existe uma opinião unânime, no entanto, sobre se o esófago deve ser substituído por tecido do cólon ou se se deve realizar uma anastomose esófago-gástrica intratorácica alta. Tendo em conta que esta anastomose está associada a uma mortalidade de menos de 5%, é mais fácil de realizar e leva a uma melhoria clínica significativa em mais de 90% de todos os doentes, esta permanece o método mais usado nestas situações.⁽²³⁾

Carcinoma esofágico

Existe evidência bem estabelecida de que doentes com acalásia, tratados ou não, apresentam maior risco para eventualmente desenvolverem carcinoma esofágico.⁽¹⁰⁾ Sendo a acalásia geralmente aceite como uma condição pré-maligna, a suposição é de que a comida e saliva retidas no esófago possam causar sobrecrecimento bacteriano e consequente

produção de nitrosamina, levando à inflamação da submucosa, à displasia e, eventualmente, a cancro de células espinhosas. Por outro lado, o adenocarcinoma esofágico surgente do esófago de Barrett é reportado também como uma consequência do RGE secundário à miotomia ou dilatação pneumática. Naturalmente, a presença destas neoplasias é nitidamente mais comum em doentes adultos.⁽⁷²⁾

Dado que um dos principais sintomas do carcinoma esofágico é a disfagia, a sua presença é frequentemente atribuída à exacerbação ou recorrência da acalásia, acabando o seu diagnóstico por ser atrasado. Por sua vez, este atraso pode explicar o seu mau prognóstico. Levanta-se assim a questão sobre a realização ou não de um programa de rastreio para a deteção precoce de cancro.⁽¹⁵⁾ Apesar de não existir nenhum consenso no que toca à prática do mesmo, alguns especialistas recomendam a realização de uma endoscopia uma vez a cada dez anos a partir do momento em que se estabelece o diagnóstico de acalásia.^(10,15)

É importante ressaltar que nem todos os estudos mencionados estabelecem objetivamente as medidas de sucesso do tratamento, sendo exemplos as alterações na pressão do EEI e o esvaziamento esofágico no TEB. Mesmo que estas medidas sejam aplicadas, a sua definição de melhoria terapêutica pode também variar. Adicionalmente, no que toca ao seguimento da DRGE, a definição desta patologia varia dependendo do estudo em questão: os investigadores podem avaliar a sua presença pelo início de sintomas específicos, por esofagite à endoscopia ou pela monitorização do pH. Não existe nenhum consenso nem estudos a grande escala de forma a informar qual a melhor linha de conduta em doentes refratários ao tratamento inicial ou com recorrência após um seguimento prolongado. Assim, com esta revisão, não se pretende escolher o método mais apropriado à prática clínica, mas sim dar a conhecer as diferentes abordagens que o seguimento da acalásia pode ter.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, de 14 anos, iniciou acompanhamento em consulta de gastroenterologia pediátrica por queixas de disfagia intermitente para sólidos, sensação de impacto alimentar e pirose com evolução de um ano, com agravamento progressivo e sem resposta a inibidores da bomba de prótons. A doente referia ainda dor similar a um aperto retroesternal, comumente associada a ansiedade. No exame objetivo, evidenciou-se excesso de peso (IMC=26.33kg/m², percentil 97), no entanto sem outras alterações. A doente apresentava também história pessoal de eczema atópico e de rinite alérgica sazonal, sem outros antecedentes pessoais relevantes. Os seus antecedentes familiares incluem uma avó com refluxo gastro-esofágico e cancro da mama e um avô com melanoma e vitiligo.

Havendo suspeita de esofagite eosinofílica (EEO), realizou endoscopia alta com biópsias, que revelou um esófago com normal distensibilidade, sem alterações macroscópicas da mucosa. A histologia não apresentava alterações sugestivas de inflamação ou de infiltração eosinofílica. Assim, foi medicada com sucralfato para alívio sintomático da pirose.

Em nova consulta, passados 10 meses, apresentava agravamento da sintomatologia, com referência a regurgitação de alimentos não digeridos inclusivamente durante o sono. Nesta altura constatou-se perda ponderal de 3Kg. Foi colocada, então, a hipótese de diagnóstico de acalásia, tendo realizado de seguida uma manometria esofágica de alta resolução com estudo suplementar de deglutições. Este exame demonstrou compromisso do relaxamento da junção esófago-gástrica (integral da pressão de relaxamento superior a 19mmHg) e pressurização no corpo esofágico superior a 20%. Apresentava também compromisso da resposta inibitória, com ausência do relaxamento do EEI e pressurização do corpo durante as deglutições repetidas. A doente foi então diagnosticada com acalásia tipo II na Classificação de Chicago V3.0. Nesta altura, apresentava um *score* de Eckardt de 3 pontos.

Optou-se por terapêutica interventiva através de dilatação pneumática. A doente foi então submetida a dilatação por via endoscópica de 5,5cm até uma pressão máxima de 8ATM, ficando subseqüentemente internada para otimização nutricional por sonda nasogástrica. Quatro meses depois, foi efetuado um trânsito esofágico baritado (TEB), no qual se observaram alterações compatíveis com o anterior diagnóstico de acalásia: esófago de calibre proeminente (32mm) com notório afilamento do esófago distal, formação de coluna de estase, ausência de peristaltismo normal e estômago hipotónico.



Figura 3 – Caso clínico: trânsito esofágico baritado após dilatação pneumática

Com a ausência de melhoria, a doente foi submetida a uma esofagomiotomia de Heller com funduplicatura de Dor por via laparoscópica, com apoio endoscópico. Durante a libertação da camada muscular, ocorreu uma perfuração acidental da mucosa esofágica, tendo sido realizada rafia da lesão. No entanto, devido à persistência de *leaking* identificado por endoscopia, optou-se por converter a cirurgia para laparotomia, realizando novamente a rafia da lesão e testando o seu encerramento com injeção de ar. Após a conversão, foi criada uma funduplicatura de Dor, sem demais intercorrências. Associadamente, a doente realizou antibioterapia com ampicilina e gentamicina.

Após 7 meses da cirurgia, a doente realizou um novo TEB no qual foi possível observar a permanência de um esófago de calibre proeminente, mantendo o afilamento distal e a coluna de estase, com atraso de esvaziamento e redução do peristaltismo. Semelhante à observação anterior, o estômago encontrava-se hipotónico, mas de normal morfologia.

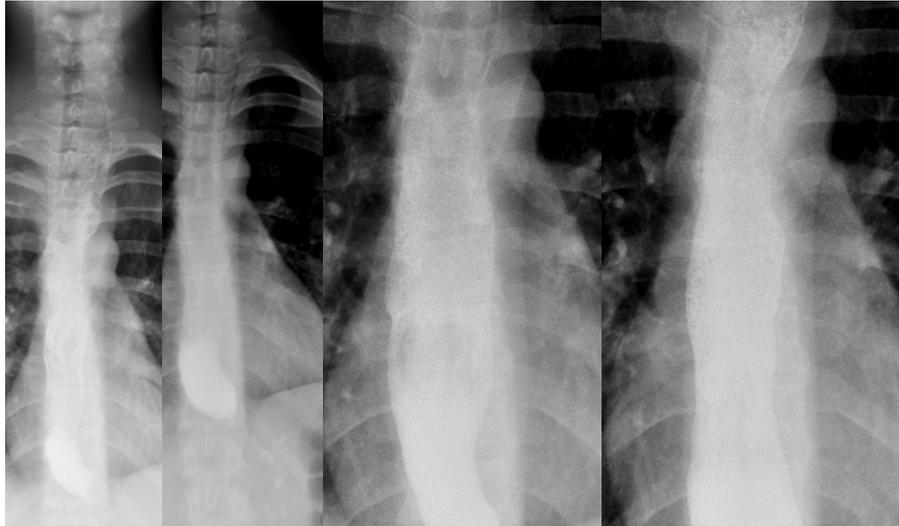


Figura 4 – Caso clínico: trânsito esofágico baritado após cirurgia

No entanto, a doente sentiu uma grande melhoria, apesar de manter alguma disfagia para alimentos sólidos, nomeadamente com a ingestão de pão e de carne. Menciona ainda sensação esporádica de impacto alimentar, sendo que ocasionalmente procura alívio forçando a regurgitação. Ao exame objetivo, não se verificaram quaisquer alterações ao normal, sendo notória a recuperação do peso perdido, com a retoma do seu IMC inicial (IMC=26,3 kg/m², percentil 85-97). Atualmente, a doente apresenta um score de Eckardt de 2 pontos. Será mantido seguimento desta doente em consulta para avaliação de sintomas e monitorização de complicações.

Discussão

O caso clínico apresentado ilustra de forma paradigmática não só a possível dificuldade no diagnóstico de um caso de acalásia em idade pediátrica, como também a complexidade na gestão das opções terapêuticas face às particularidades que esta faixa etária apresenta.

Perante um quadro de disfagia e pirose numa doente adolescente, a acalásia não seria um dos diagnósticos primeiramente considerados. Caso a doente demonstrasse, à apresentação, vómitos e uma perda de peso considerável com rebate no IMC, seria obrigatória a exclusão de uma perturbação de comportamento alimentar, tendo em conta a idade e o sexo da doente. Neste caso em concreto, devido à ausência de vómitos e presença de excesso de peso da doente, consideram-se excluídas doenças como bulimia ou anorexia nervosa. A sintomatologia apresentada pode, no entanto, ser considerada bastante incomum e ser explicada por outras patologias mais frequentes em idade pediátrica, como a DRGE e a esofagite eosinofílica, sendo a última mais adequada face aos sintomas apresentados.

De facto, a EEO pediátrica cursa com sintomatologia similar à da acalásia: má progressão ponderal/perda de peso, disfagia para alimentos sólidos, sensação de impacto alimentar frequente, vómitos e pirose.⁽⁷³⁾

A disfagia associada a acalásia, devido à natureza funcional da doença, apresenta-se tanto para líquidos como para sólidos. Por outro lado, na EEO esta apresenta-se apenas para os últimos. Na doente apresentada, a presença de seletividade para alimentos sólidos poderia favorecer o diagnóstico de EEO. No entanto, a ausência de disfagia para líquidos não põe de parte o diagnóstico de acalásia, uma vez que queixas de disfagia nesta doença são mais frequentes para sólidos.^(2,4,10,14,24) Assim, a disfagia por si só não aponta para nenhum diagnóstico em específico.

A pirose é também um sintoma acompanhante da EEO e a sua presença na acalásia parece ser contraditória. Todavia, sabe-se que a pirose pode estar presente na acalásia, não pela existência de RGE, mas pela fermentação e conseqüente acidificação de restos alimentares no esófago. Ainda, o facto de a pirose ser refratária aos IBP de facto sugere a acalásia como causa provável.^(10,23)

Em contrapartida, a hipótese de EEO é apoiada pela história pessoal de eczema atópico e rinite alérgica do caso exposto, tendo em conta a índole alérgica desta doença.⁽⁷³⁾

Deste modo, o diagnóstico de esofagite eosinofílica seria o mais provável neste caso, dado que justificaria toda a sintomatologia e de se tratar de uma doença mais comum em crianças do que a acalásia. Para confirmar este diagnóstico, a primeira abordagem feita nesta doente foi uma endoscopia digestiva alta.

Os achados macroscópicos possíveis da EDA na EEO incluem estriação longitudinal, placas mucosas brancas, “traquealização” esofágica, estenoses esofágicas e erosões da mucosa.⁽⁷³⁾ No entanto, tanto na EEO como na acalásia, a endoscopia poderá não mostrar nenhuma destas alterações, apresentando-se com um esófago macroscopicamente normal.^(10,14) Assim, é imprescindível a realização de biópsias, independentemente de o esófago aparentar normalidade.⁽⁵⁾ No caso da doente descrita, contudo, não foram encontradas alterações específicas, não apoiando nenhuma hipótese em concreto. Por outro lado, a análise microscópica revela a ausência de um infiltrado inflamatório predominantemente eosinofílico, excluindo a EEO como diagnóstico definitivo. Assim, a doente é medicada com sucralfato para a sua sintomatologia de pirose.

No entanto, a verdadeira patologia permanecerá por tratar e, passados 10 meses, a doente regressa à consulta sem melhoria da sintomatologia, apresentando uma perda de aproximadamente 4% do seu peso. Excluídas outras causas para este quadro clínico, a hipótese de acalásia aparenta agora ser a mais provável. Tendo a suspeita clínica, o passo seguinte seria confirmar o diagnóstico, que só pode ser feito através da manometria esofágica de alta resolução, exame *gold-standard*.^(5,14,15,27,28) Este exame revelou compromisso do relaxamento da junção esófago-gástrica e pressurização no corpo esofágico superior a 20%, confirmando assim a hipótese de acalásia e classificando-a em tipo II. Este tipo manométrico é o que mais beneficia de melhor resposta ao tratamento e, conseqüentemente, de melhor prognóstico.⁽³²⁾

Como visto anteriormente, tratando-se de uma doente jovem, a miotomia de Heller poderia ter sido proposta como abordagem terapêutica inicial, estando associada a elevadas taxas de alívio sintomático e eficácia mais prolongada, sendo por isso o procedimento de preferência para o tratamento da acalásia.^(3,11,16,26,35,38,39,41,51,52) Contudo, trata-se de um procedimento cirúrgico, tendo desvantagens associadas. Sendo um tratamento invasivo que está associado a mais complicações, necessita de anestesia geral, de maior tempo de recuperação e de *expertise* local, a miotomia de Heller não será necessariamente a melhor opção terapêutica em todos os casos. Para além disso, os estudos mencionados nesta revisão preveem que a resposta de um doente com acalásia tipo II sujeito a dilatação possa ser melhor que a de um doente sujeito a cirurgia.⁽³²⁾ Ainda assim, a evidência atual aparenta indicar que crianças sujeitas a dilatação eventualmente apresentarão recorrência de sintomas, acabando por precisar da realização de uma miotomia.^(48,49) No caso da doente apresentada, a escolha da terapêutica acabou por recair na dilatação pneumática sobretudo por esta ser um procedimento facilmente disponível, não-invasivo e associado a riscos reduzidos.

Para acompanhar a dilatação pneumática, sujeitou-se a jovem a otimização nutricional, em concreto com nutrição entérica. A escolha da mesma baseou-se nas suas conhecidas vantagens de não ser tão invasiva, preservar a função digestiva e apresentar um número menor de complicações infecciosas.⁽⁶⁶⁾

Após o tratamento e subsequente alta hospitalar, foi efetuado seguimento através da realização de um trânsito esofágico baritado. Este exame avalia fisiologicamente os resultados da intervenção terapêutica, não apresentando sempre relação concordante com a sintomatologia do doente.⁽⁶⁸⁾ Isto é, um doente poderia apresentar melhoria sintomática, mas não revelar melhoria significativa no esvaziamento esofágico neste exame, ou vice-versa. Por outro lado, o TEB é considerado, contudo, um bom preditor de recorrência de sintomas e deverá ser realizado por esta mesma razão. No caso ilustrado, o TEB evidenciou os sinais típicos de acalásia: formação de coluna de estase, ausência de esvaziamento esofágico do bário e o chamado sinal em “bico de lápis”, representante da estenose funcional do EEI.^(2,10,11,14,15) No geral, pode-se admitir um sucesso terapêutico se no TEB for demonstrada uma redução de pelo menos 50% na altura da coluna de estase pós-terapêutica, quando comparada com a pré-terapêutica. Admite-se também melhor prognóstico em doentes que apresentem esta redução, sendo menos prováveis de reportar recorrência de sintomas.^(5,69,70) No entanto, a comparação da altura da coluna de estase pré e pós tratamento não é possível nesta doente devido à falta de realização de um TEB pré-dilatação. É, aliás, importante salientar a ausência deste exame como um dos pontos a aperfeiçoar na gestão da doente, uma vez que serviria não para confirmar o diagnóstico (já obtido pela manometria), mas sim para documentar o estado da acalásia antes de sujeitar a jovem a uma intervenção terapêutica. A existência desta comparação permitiria obter informação adicional e, de forma mais fundamentada, determinar um prognóstico. Ainda assim, os achados do TEB pós-dilatação revelam ausência de melhoria, existindo, portanto, a necessidade de proceder a uma intervenção suplementar, optando desta vez pela esofagmiotomia de Heller.

Desta forma, optou-se pela via laparoscópica na realização da cirurgia, tendo a escolha sido baseada nos seus benefícios: está associada a menor dor pós-operatória, melhores resultados estéticos e tempo de internamento hospitalar mais reduzido.^(2,11,52,53) Ainda, é prática comum em vários centros complementar a miotomia com uma funduplicatura de forma a prevenir o RGE pós-operatório. É de relevo notar que não existe consenso geral sobre a sua realização, dado que estudos realizados na população pediátrica revelam que as taxas de refluxo pós-miotomia em grupos com e sem funduplicatura são semelhantes.⁽⁶⁰⁾ Neste caso, optou-se por se realizar funduplicatura, nomeadamente a funduplicatura de Dor (ou funduplicatura a 180°), por estar associada a menores taxas de disfagia pós-operatória e apresentar bom controlo do RGE a longo prazo.^(10,11,26,39)

A miotomia de Heller, apesar de ser considerada o tratamento da acalásia de excelência, não é isenta de riscos. Entre as suas complicações, encontram-se a perfuração esofágica, o refluxo gastro-esofágico ou persistência de disfagia.⁽¹⁵⁾ Alguns dos estudos referenciados defendem que uma dilatação prévia à realização de uma miotomia de Heller poderá prejudicar os seus resultados.^(16,46) Com efeito, durante a cirurgia desta doente registou-se a ocorrência de uma perfuração. No entanto, como em grande parte dos casos relatados de perfurações, a lesão foi rapidamente identificada e reparada. De forma a devidamente restaurar a mucosa, a intervenção necessitou de ser convertida para uma laparotomia que, sendo um procedimento mais invasivo, apresenta também diversos inconvenientes.

Foi realizado um novo TEB que não demonstrou melhoria radiológica significativa após a realização da esofagomiotomia. Ainda assim, a doente referiu ter sentido uma melhoria significativa dos seus sintomas, com recuperação do peso perdido, apesar de manter alguma disfagia para alimentos sólidos e sensação de impacto alimentar, acabando mesmo por procurar alívio forçando a regurgitação. Esta persistência de sintomas pode ser justificada por uma hipertonia remanescente do EEI ou, por outro lado, por uma funduplicatura demasiado apertada. Para verificar a hipertonia do EEI, seria necessário realizar uma manometria esofágica de alta resolução de seguimento. Alternativamente, teria sido possível evitar esta eventual hipertonia, caso a manometria esofágica tivesse sido realizada intra-operatoriamente, permitindo avaliar durante o procedimento a pressão do EEI e adaptar a miotomia à doente em particular, sendo este um dos outros pontos a aperfeiçoar no acompanhamento deste caso. Por sua vez, a funduplicatura não seria de realização obrigatória, dado que é causa frequente de persistência de disfagia após cirurgia. Como referido anteriormente, estudos atuais apontam valores similares para as taxas de refluxo em crianças com e sem funduplicatura, ficando a sua realização ao critério do cirurgião.⁽⁶⁰⁾

Apesar do *score* de Eckardt atual (2 pontos) permitir assumir a remissão da doença (<4 pontos), a permanência de sintomas contrapõe-se. Assim, o acompanhamento desta doente deverá ser mantido, uma vez que não foi obtido um sucesso terapêutico completo. Caso a doente continue sintomática ou o seu quadro recorra ao ponto de interferir com a sua vida e alimentação normal, dever-se-á considerar quais as próximas atitudes terapêuticas a tomar. Estudos confirmam que após uma miotomia de Heller, é seguro realizar dilatação no caso de recorrência de sintomas^(15,35), podendo esta ser uma das opções terapêuticas a ponderar.

O seguimento de RGE é também de importância incontestável e pode ser realizado através da realização regular de EDA. O intuito será identificar estenoses pépticas e lesões na mucosa compatíveis com esófago de Barrett que, por sua vez, tem relação comprovada com o desenvolvimento de carcinoma esofágico.^(10,15)

Em suma, no caso descrito, é importante realçar um conjunto de decisões que poderiam ter sido tomadas tendo em vista um melhor prognóstico para a doente. A existência de estudos que indicam que crianças sujeitas a dilatação apresentam maiores taxas de recorrência de sintomas, levará a reconsiderar o tratamento preferencial neste caso. Apesar da dilatação estar associada a taxas de sucesso maiores em doentes com acalásia de tipo II, os estudos que corroboram este facto foram realizados em adultos. Tratando-se de uma doente jovem, a ênfase poderia ter sido colocada no facto da miotomia ser um procedimento mais eficaz e duradouro. Por sua vez, o recurso a manometria intra-operatória teria porventura permitido individualizar a extensão da miotomia nesta doente em particular, visando a redução de complicações ou persistência de sintomas. Por último, a persistência de disfagia após a miotomia deverá levar a questionar o uso de funduplicatura, sendo a sua principal vantagem não necessariamente aplicável à idade pediátrica, mas as suas complicações presentes independentemente da faixa etária.

Conclusão

Com esta revisão da literatura sobre a acalásia procura-se deixar bem patente que a compreensão da etiopatogenia, a abordagem clínica, o diagnóstico e a decisão terapêutica desta doença são desafios a superar para um tratamento bem-sucedido e um risco de complicações minimizado. É fundamental para o clínico a manutenção de um grau de conhecimento elevado e atualizado desta doença, nomeadamente nas novas formas de abordagem clínica e de tratamento, de modo a que seja possível ter uma suspeita sustentada que conduza a um diagnóstico atempado.

Apesar da extensa investigação que tem vindo a ser feita neste tema, a etiopatogenia da acalásia é a questão que sem dúvida mais necessita de ser esclarecida. Uma melhor compreensão da mesma teria grande utilidade de forma a obter-se um diagnóstico atempado e proporcionar ao doente uma melhor qualidade de vida. Nomeadamente na população pediátrica, as suas características particulares colocam os doentes em maior risco de ter o seu diagnóstico atrasado. A abordagem clínica dos diversos sintomas desta doença favoreceria de uma standardização, dado que é claro que, devido à sua improbabilidade, a acalásia é frequentemente suplantada como hipótese diagnóstica. Assim, antes do diagnóstico de acalásia ser feito, estas crianças acabam por ser submetidas a mais métodos de diagnóstico e a mais tratamentos que acabam por se revelar ineficazes. Os aperfeiçoamentos aqui sugeridos, aliados ao conhecimento atualizado e crítico do estado da arte, contribuirão para uma melhor escolha terapêutica e subsequente efetividade do tratamento na prática clínica.

Embora a compreensão desta entidade nosológica ainda seja lacunar, tem sido empregue um grande esforço da investigação médica no sentido de conhecer melhor a doença e de desenvolver alternativas com impacto significativo no tratamento da acalásia. A terapêutica, nomeadamente em idade pediátrica, é uma área ainda sob extensa investigação e cujos maiores obstáculos incluem o facto dos estudos realizados até à data basearem-se em amostras pequenas e serem de desenho retrospectivo. Ainda, estes estudos não apresentam uma definição de sucesso bem definida e transversal entre si. A sua vasta maioria acaba também por não ser voltada apenas para a população pediátrica.

Neste sentido, considera-se que o presente trabalho de recolha e compilação da mais recente informação clínica e científica, como foi aqui empreendido, permitirá auxiliar na compreensão fundamental e perceção mais aprofundada da acalásia, de modo a que a sua abordagem e tratamento sejam mais atempados e efetivos. Espera-se assim que um clínico fique provido de forma adequada para a realização de um diagnóstico oportuno e que proporcione uma qualidade de vida superior ao doente que procura tratar.

Agradecimentos

Agradeço à Doutora Juliana Roda, orientadora deste trabalho, pelo apoio contínuo, disponibilidade e amabilidade insubstituível durante a elaboração deste trabalho.

Agradeço à Professora Doutora Maria Franceline Lopes, co-orientadora desta exposição, por ter dedicado o seu tempo e ciência à mesma.

Quero ainda agradecer ao Professor Mario Constantini e ao Doutor Renato Salvador, à tutoria dos quais me encontrei da forma mais inesperada, por me terem ensinado tanto e tão bem acerca da acalásia no meu tempo passado em Pádua.

Agradeço também à minha família, pelo apoio ímpar que me dão, não só na realização deste trabalho e na conclusão do Mestrado Integrado em Medicina, mas em todas as etapas e desafios que aqui me trouxeram.

Aos meus amigos, manifesto todo o meu apreço e consideração por me terem acompanhado durante o meu percurso académico e do qual esta dissertação faz parte.

Finalmente, quero agradecer ao meu namorado sem o qual esta tese, assim como eu, seria “um conjunto de partes soltas”.

Referências bibliográficas

1. Zhang Y, Xu C Di, Zaouche A, Cai W. Diagnosis and management of esophageal achalasia in children: Analysis of 13 cases. *World J Pediatr.* 2009;5(1):56–9.
2. Fernandez PM, Lucio LAG, Pollachi F. Esophageal achalasia of unknown etiology in children. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(6):523–6.
3. Fisichella PM, Patti MG. From Heller to POEM (1914–2014): A 100-Year History of Surgery for Achalasia. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(10):1870–5.
4. Ates F, Vaezi MF. The pathogenesis and management of Achalasia: Current status and future directions. *Gut Liver.* 2015;9(4):449–63.
5. van Lennep M, van Wijk MP, Omari TIM, Benninga MA, Singendonk MMJ. Clinical management of pediatric achalasia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(4):391–404.
6. Betalli P, Carretto E, Cananzi M, Zanatta L, Salvador R, Galeazzi F, et al. Autism and esophageal achalasia in childhood: A possible correlation? Report on three cases. *Dis Esophagus.* 2013;26(3):237–40.
7. Gockel I, Bohl JRE, Doostkam S, Eckardt VF, Junginger T. Spectrum of histopathologic findings in patients with achalasia reflects different etiologies. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(4):727–33.
8. Puri P, H EH. *Pediatric Surgery* [Internet]. Puri P, Höllwarth M, editors. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. 998 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-69560-8>
9. Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, Svenson LW. Achalasia: Incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(9):256–61.
10. Francis DL, Katzka DA. Achalasia: Update on the disease and its treatment. *Gastroenterology* [Internet]. 2010;139(2):369-374.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.024>
11. Franklin AL. Childhood achalasia: A comprehensive review of disease, diagnosis and therapeutic management. *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6(4):105.
12. Hallal C, Kieling CO, Nunes DL, Ferreira CT, Peterson G, Barros SGS, et al. Diagnosis, misdiagnosis, and associated diseases of achalasia in children and adolescents: A twelve-year single center experience. *Pediatr Surg Int.* 2012;28(12):1211–7.
13. Boeckstaens GE, De Jonge W, Van Den Wijngaard RM, Benninga MA. Achalasia: From new insights in pathophysiology to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(SUPPL. 1).

14. Rafael Melillo LAURINO-NETO, Fernando HERBELLA FS, PATTI M. Avaliação Diagnóstica Da Acalásia Do Esôfago: Dos Sintomas À Classificação De Chicago. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(2):2–5.
15. Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet.* 2014;383(9911):83–93.
16. Vandewalle RJ, Frye CC, Landman MP, Croffie JM, Rescorla FJ. Clinical factors and high-resolution manometry predicting response to surgery for achalasia in children. *J Surg Res* [Internet]. 2018;229:345–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.04.027>
17. Enestvedt BK, Williams JL, Sonnenberg A. Epidemiology and practice patterns of achalasia in a large multi-centre database. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(11):1209–14.
18. Mejía R, Sáez J, Aranda F, Pattillo JC, Vuletin JF, Gattini D, et al. Per oral endoscopic myotomy in a pediatric patient with achalasia. *Rev Chil Pediatr.* 2019;90(1):88–93.
19. Torab FC, Hamchou M, Ionescu G, Al-Salem AH. Familial achalasia in children. *Pediatr Surg Int.* 2012;28(12):1229–33.
20. Pressman A, Behar J. Etiology and Pathogenesis of Idiopathic Achalasia. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(3):195–202.
21. Facco M, Brun P, Baesso I, Costantini M, Rizzetto C, Berto A, et al. T cells in the myenteric plexus of achalasia patients show a skewed TCR repertoire and react to HSV-1 antigens. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(7):1598–609.
22. Vicentine FPP, Herbella FAM, Allaix ME, Silva LC, Patti MG. Comparison of idiopathic achalasia and Chagas' disease esophagopathy at the light of high-resolution manometry. *Dis Esophagus.* 2014;27(2):128–33.
23. Eckardt VF. Clinical presentation and complications of achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am* [Internet]. 2001;11(2):281–92. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1052-5157\(18\)30071-0](https://doi.org/10.1016/S1052-5157(18)30071-0)
24. Richter JE. The diagnosis and misdiagnosis of achalasia: It does not have to be so difficult. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011;9(12):1010–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.06.012>
25. Richterich A, Brunner R, Resch F. Achalasia mimicking prepubertal anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2003;33(3):356–9.
26. Lee CW, Kays DW, Chen MK, Islam S. Outcomes of treatment of childhood achalasia. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2010;45(6):1173–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.02.086>

27. Herbella FA, Armijo PR, Patti MG. A pictorial presentation of 3.0 Chicago Classification for esophageal motility disorders. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14(3):439–42.
28. Yu YR, Rosenfeld EH, Chiou EH, Chumpitazi BP, Fallon SC, Brandt ML. High-resolution manometric guidance during laparoscopic Heller myotomy: Impact on quality of life and symptom severity for children with achalasia. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2019;54(5):1063–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.01.041>
29. Ringel Y. Schuster atlas of gastrointestinal motility in health and disease, second edition. *Gastroenterology* [Internet]. 2003 Dec;125(6):1906–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508503015877>
30. Morera C, Nurko S. Heterogeneity of lower esophageal sphincter function in children with achalasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):34–40.
31. Singendonk MMJ, Rosen R, Oors J, Rommel N, van Wijk MP, Benninga MA, et al. Intra- and interrater reliability of the Chicago Classification of achalasia subtypes in pediatric high-resolution esophageal manometry (HRM) recordings. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(11):1–8.
32. 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* [Internet]. 2013;144(4):718–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.027>
33. Singendonk MMJ, Kritas S, Cock C, Ferris L, McCall L, Rommel N, et al. Applying the Chicago Classification criteria of esophageal motility to a pediatric cohort: effects of patient age and size. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(9):1333–41.
34. Kethman WC, Thorson CM, Sinclair TJ, Berquist WE, Chao SD, Wall JK. Initial experience with peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia in children. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2018;53(8):1532–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.07.023>
35. Khashab MA, Vela MF, Thosani N, Agrawal D, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, et al. ASGE guideline on the management of achalasia. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2020;91(2):213-227.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.04.231>
36. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney L, et al. Defining pediatric malnutrition: A paradigm shift toward etiology-related definitions. *J Parenter Enter Nutr*. 2013;37(4):460–81.
37. Krasaelap A, Kovacic K, Goday PS. Nutrition Management in Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(2):265–72.

38. Fusi G, Molinaro F, Ferrara F, Bindi E, Pellegrino C, Calani C, et al. Robot-assisted Heller myotomy for achalasia. *J Pediatr Surg Case Reports* [Internet]. 2019;45(April):101204. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2019.101204>
39. Mattioli G, Esposito C, Prato AP, Doldo P, Castagnetti M, Barabino A, et al. Results of the laparoscopic Heller-Dor procedure for pediatric esophageal achalasia. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2003;17(10):1650–2.
40. Bortolotti M. Medical therapy of achalasia: A benefit reserved for few. *Digestion*. 1999;60(1):11–6.
41. Patti MG, Albanese CT, Holcomb GW, Molena D, Fisichella PM, Perretta S, et al. Laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication for esophageal achalasia in children. *J Pediatr Surg*. 2001;36(8):1248–51.
42. Patti MG, Feo C V., 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.
43. Fang S Bin. Endoscopic balloon dilatation in pediatric patients with esophageal strictures: From the past to the future. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2019;60(2):119–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.03.002>
44. Eckardt VF, Gockel I, Bernhard G. Pneumatic dilation for achalasia: Late results of a prospective follow up investigation. *Gut*. 2004;53(5):629–33.
45. Wu JCY. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(3):324–6.
46. Costantini M, Zaninotto G. Selected Commentary to “pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia”: Comments on a prospective, multicentric, randomized European clinical trial. *Eur Surg - Acta Chir Austriaca*. 2011;43(4):244–6.
47. Goneidy A, Cory-Wright J, Zhu L, Malakounides G. Surgical Management of Esophageal Achalasia in Pediatrics: A Systematic Review. *Eur J Pediatr Surg*. 2020;30(1):13–20.
48. Di Nardo G, Rossi P, Oliva S, Aloï M, Cozzi DA, Frediani S, et al. Pneumatic balloon dilation in pediatric achalasia: Efficacy and factors predicting outcome at a single tertiary pediatric gastroenterology center. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2012;76(5):927–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2012.06.035>
49. Alderliesten J, Conchillo JM, Leeuwenburgh I, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Predictors for outcome of failure of balloon dilatation in patients with achalasia. *Gut*.

- 2011;60(1):10–6.
50. Tan Y, Zhu H, Li C, Chu Y, Huo J, Liu D. Comparison of peroral endoscopic myotomy and endoscopic balloon dilation for primary treatment of pediatric achalasia. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2016;51(10):1613–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.06.008>
 51. Askegard-Giesmann JR, Grams JM, Hanna AM, Iqbal CW, Teh S, Moir CR. Minimally invasive Heller's myotomy in children: safe and effective. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2009;44(5):909–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.01.022>
 52. Corda L, Pacilli M, Clarke S, Fell JM, Rawat D, Haddad M. Laparoscopic oesophageal cardiomyotomy without fundoplication in children with achalasia: A 10-year experience : A retrospective review of the results of laparoscopic oesophageal cardiomyotomy without an anti-reflux procedure in children with achalasia. *Surg Endosc*. 2010;24(1):40–4.
 53. Rothenberg SS, Partrick DA, Bealer JF, Chang JHT. Evaluation of minimally invasive approaches to achalasia in children. *J Pediatr Surg*. 2001;36(5):808–10.
 54. Duggan EM, Nurko S, Smithers CJ, Rodriguez L, Fox VL, Fishman SJ. Thoracoscopic esophagomyotomy for achalasia in the pediatric population: A retrospective cohort study. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2019;54(3):572–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.07.013>
 55. Vaos G, Demetriou L, Velaoras C, Skondras C. Evaluating long-term results of modified Heller limited esophagomyotomy in children with esophageal achalasia. *J Pediatr Surg*. 2008;43(7):1262–9.
 56. Tyberg A, Jha K, Gaidhane M, Kahaleh M. Endoscopic fundoplication in a pediatric patient: A new concept. *Endoscopy*. 2019;51(11):E343–4.
 57. Jafri M, Alonso M, Kaul A, Dierig J, Racadio J, Inge T, et al. Intraoperative manometry during laparoscopic Heller myotomy improves outcome in pediatric achalasia. *J Pediatr Surg*. 2008;43(1):66–70.
 58. Caldaro T, Familiari P, Romeo EF, Gigante G, Marchese M, Contini ACI, et al. Treatment of esophageal achalasia in children: Today and tomorrow. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2015;50(5):726–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.02.047>
 59. Wood LS, Chandler JM, Portelli KE, Taylor JS, Kethman WC, Wall JK. Treating children with achalasia using per-Oral endoscopic Myotomy (POEM): twenty-one cases in review. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2020;(xxxx):6–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.02.028>

60. Pacilli M, Davenport M. Results of Laparoscopic Heller's Myotomy for Achalasia in Children: A Systematic Review of the Literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2017;27(1):82–90.
61. Nabi Z, Ramchandani M, Chavan R, Darisetty S, Kalapala R, Shava U, et al. Outcome of peroral endoscopic myotomy in children with achalasia. *Surg Endosc* [Internet]. 2019;33(11):3656–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-018-06654-1>
62. Liu Z, Wang Y, Fang Y, Huang Y, Yang H, Ren X, et al. Short-term safety and efficacy of peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia in children. *J Gastroenterol* [Internet]. 2020;55(2):159–68. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01607-4>
63. Yamashita K, Shiwaku H, Hirose R, Kai H, Nakashima R, Kato D, et al. Long-term outcome of peroral endoscopic myotomy for achalasia treatment in a 9-year-old female patient. *Asian J Endosc Surg.* 2016;9(4):332–5.
64. Maselli R, Inoue H, Misawa M, Ikeda H, Hosoya T, Onimaru M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) in a 3-year-old girl with severe growth retardation, achalasia, and Down syndrome. *Endoscopy.* 2012;44(SUPPL. 2):285–8.
65. Savarino E, Gemignani L, Zentilin P, De Bortoli N, Malesci A, Mastracci L, et al. Achalasia with dense eosinophilic infiltrate responds to steroid therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011;9(12):1104–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.002>
66. Seres DS, Valcarcel M, Guillaume A. Advantages of enteral nutrition over parenteral nutrition. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6(2):157–67.
67. Marlais M, Fishman JR, Fell JM, Rawat DJ, Haddad MJ. Health-related quality of life in children with achalasia. *J Paediatr Child Health.* 2011;47(1–2):18–21.
68. Kostic S V., Rice TW, Baker ME, DeCamp MM, Murthy SC, Rybicki LA, et al. Timed barium esophagogram: A simple physiologic assessment for achalasia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120(5):935–46.
69. Neyaz Z, Gupta M, Ghoshal UC. How to Perform and interpret timed Barium Esophagogram. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(2):251–6.
70. Vaezi MF, Baker ME, Achkar E, Richter JE. Timed barium oesophagram: Better predictor of long term success after pneumatic dilation in achalasia than symptom assessment. *Gut.* 2002;50(6):765–70.
71. 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.

72. Zaninotto G, Rizzetto C, Zambon P, Guzzinati S, Finotti E, Costantini M. Long-term outcome and risk of oesophageal cancer after surgery for achalasia. *Br J Surg.* 2008;95(12):1488–94.
73. Cianferoni A, Spergel J. Eosinophilic esophagitis: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(2):159–74.