



Uma análise das características da Acalásia Esofágica

An analysis of the characteristics of Esophageal Achalasia

Un análisis de las características de la Acalasia Esofágica

Lucas Marques Luiz Azeredo¹, Giovana de Azevedo Chagas Bracci¹, Maria Clara Pereira Guimarães¹, Maria Clara do Vale Flora¹, Natasha Tanus Cury¹, Nicole Reis Ferreira da Silva¹, Pedro Acácio Lemos Egger¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Acalásia Esofágica. **Revisão Bibliográfica:** A acalásia é um distúrbio raro da motilidade esofágica caracterizado por relaxamento insuficiente do esfíncter esofágico inferior (EEI) com perda do peristaltismo esofágico devido à degeneração de neurônios inibitórios na região do plexo mioentérico. Seus principais sintomas são disfagia, regurgitação de alimentos não digeridos, sintomas respiratórios noturnos (por exemplo, pneumonia por aspiração), dor torácica e perda de peso. A causa desse distúrbio é desconhecida, mas pressupõe-se que tenha um componente imune, ambiental e genético. **Considerações finais:** A acalasia esofágica é uma doença rara cuja incidência anual é estimada entre 1,07 a 2,2 casos por 100.000 indivíduos. O padrão ouro do diagnóstico é a manometria esofágica de alta resolução, devendo ser complementada com esofagogastroduodenoscopia para excluir outras causas para distúrbios da motilidade esofágica. Uma das suas mais graves complicações a longo prazo é o câncer de esôfago. Seu tratamento visa aliviar os sintomas por meio da melhora do esvaziamento esofágico. As principais intervenções são injeções endoscópicas de toxina botulínica, dilatação pneumática endoscópica, miotomia esofágica cirúrgica e, mais recentemente, miotomia endoscópica peroral.

Palavras-chave: Acalasia Esofágica, Esôfago, Gastroenterologia.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Esophageal Achalasia. **Bibliographic Review:** Achalasia is a rare disorder of esophageal motility characterized by insufficient relaxation of the lower esophageal sphincter (LES) with loss of esophageal peristalsis due to degeneration of inhibitory neurons in the myenteric plexus region. Its main symptoms are dysphagia, regurgitation of undigested food, nocturnal respiratory symptoms (eg, aspiration pneumonia), chest pain, and weight loss. The cause of this disorder is unknown, but it is assumed to have an immune, environmental, and genetic component. **Final considerations:** Esophageal achalasia is a rare disease whose annual incidence is estimated between 1.07 to 2.2 cases per 100,000 individuals. The gold standard of diagnosis is high-resolution esophageal manometry, which should be complemented with esophagogastroduodenoscopy to exclude other causes for esophageal motility disorders. One of its most serious long-term complications is esophageal cancer. Its treatment aims to relieve symptoms by improving esophageal emptying. The main interventions are endoscopic injections of botulinum toxin,

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

endoscopic pneumatic dilation, surgical esophageal myotomy and, more recently, peroral endoscopic myotomy.

Keywords: Esophageal Achalasia, Esophagus, Gastroenterology.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Acalasia Esofágica. **Revisión bibliográfica:** La acalasia es un trastorno raro de la motilidad esofágica caracterizado por una relajación insuficiente del esfínter esofágico inferior (EEI) con pérdida del peristaltismo esofágico debido a la degeneración de las neuronas inhibitorias en la región del plexo mientérico. Sus síntomas principales son disfagia, regurgitación de alimentos no digeridos, síntomas respiratorios nocturnos (p. ej., neumonía por aspiración), dolor torácico y pérdida de peso. Se desconoce la causa de este trastorno, pero se supone que tiene un componente inmunitario, ambiental y genético. **Consideraciones finales:** La acalasia esofágica es una enfermedad rara cuya incidencia anual se estima entre 1,07 a 2,2 casos por 100.000 habitantes. El estándar de oro del diagnóstico es la manometría esofágica de alta resolución, que debe complementarse con esofagogastroduodenoscopia para excluir otras causas de trastornos de la motilidad esofágica. Una de sus complicaciones a largo plazo más graves es el cáncer de esófago. Su tratamiento tiene como objetivo aliviar los síntomas mejorando el vaciado esofágico. Las principales intervenciones son las inyecciones endoscópicas de toxina botulínica, la dilatación neumática endoscópica, la miotomía esofágica quirúrgica y, más recientemente, la miotomía endoscópica peroral.

Palabras clave: Acalasia Esofágica, Esófago, Gastroenterología.

INTRODUÇÃO

A acalásia é um distúrbio raro da motilidade esofágica que se apresenta com sintomas de disfagia, regurgitação de alimentos não digeridos, sintomas respiratórios noturnos (por exemplo, pneumonia por aspiração), dor torácica e perda de peso. O distúrbio é caracterizado por relaxamento insuficiente do esfínter esofágico inferior (EEI) com perda do peristaltismo esofágico devido à degeneração de neurônios inibitórios na região do plexo mioentérico (RICHTER JE, 2020; SMITH I e KAHALEH M, 2018; NIJHUIS RABO, et al., 2020; WILKINSON JM e HALLAND M, 2020).

A causa desse distúrbio é desconhecida, mas a doença pode ser autoimune, secundária a uma infecção viral ou neurodegenerativa, envolvendo a perda de neurotransmissores inibitórios, óxido nítrico e peptídeo intestinal vasoativo, resultando em atividade colinérgica sem oposição. A taxa de incidência varia de 1,07 a 2,8 novos casos por ano por 100.000 habitantes, além de afetar ambos os sexos igualmente e pode ocorrer em qualquer idade (VALAREZO MFL, et al., 2022; SMITH I e KAHALEH M, 2018; NIJHUIS RABO, et al., 2020; DI CARLO S, et al., 2021).

As principais apresentações clínicas da acalasia são disfagia, dor torácica, vômitos e perda de peso. Apesar de seu curso crônico, perturbam profundamente a qualidade de vida do paciente. Não raro, o diagnóstico de acalásia pode demorar muito; portanto, é necessário um alto nível de suspeição clínica. A dilatação do esôfago e o esôfago sigmoide são considerados consequências estruturais graves da acalasia não tratada e, eventualmente, podem levar a graves dificuldades nutricionais (MARI A, et al., 2021).

As ferramentas de diagnóstico evoluíram, especialmente com o advento da manometria de alta resolução (HRM); a topografia da pressão esofágica levou ao advento da classificação de Chicago dos distúrbios motores, que revolucionou a abordagem dos pacientes com acalásia. Esta tecnologia proporcionou diferenciar a acalásia em três fenótipos terapeuticamente significativos, levando a considerações de tratamento único para cada fenótipo, com base no padrão observado de função esofágica de acordo com a classificação mais recente de Chicago: Tipo I tem peristaltismo ausente, Tipo II é caracterizado por pan-pressurizações esofágicas e Tipo III por contrações esofágicas prematuras e/ou espásticas (PESCE M e SWEIS R, 2021; TRIGGS JR e KAHRILAS PJ, 2018).

A acalásia apesar de rara causa um grande comprometimento da qualidade de vida dos portadores. Nesse sentido, torna-se essencial o seu estudo a fim de disseminar informações que possam despertar uma suspeição da doença em pacientes com sintomas, propiciando, assim, diagnóstico precoce e tratamento eficaz de modo a reduzir as complicações e melhorar a qualidade de vida. O objetivo do estudo foi analisar as características da Acalásia Esofágica.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

Acalasia esofágica é uma doença rara com incidência anual estimada entre 1,07 a 2,2 casos por 100.000 indivíduos com taxas de prevalência estimadas entre 10 a 15,7 por 100.000 indivíduos, independentemente de gênero ou raça. No entanto, em algumas localidades geográficas como o Brasil, é muito mais comum devido à alta prevalência da doença de Chagas. A incidência de acalasia aumenta com a idade do paciente. Embora seja geralmente observada na terceira e sexta décadas, pode ocorrer em qualquer idade. Além disso, parece que a prevalência dessa doença está aumentando, provavelmente devido a melhorias nas modalidades de diagnóstico (NURCZYK K e PATTI MG, 2020; LAURINO-NETO RM, et al., 2018; ÖZTURK Ö, et al., 2022; NIJHUIS RABO, et al., 2020).

A história natural da acalasia é caracterizada por uma doença crônica, ao longo da vida, mas raramente com risco de vida, que afeta seriamente a morbidade e a qualidade de vida dos pacientes. Quando tratada com sucesso, a qualidade de vida volta quase ao normal por muito tempo; por outro lado, quando não tratado, o curso geralmente é progressivo, levando à dilatação do lúmen esofágico, que, com o tempo, leva a um esôfago sigmoide descompensado e queimado com suas consequências clínicas relacionadas, incluindo desnutrição (MARI A, et al., 2021).

Etiopatogenia

A acalasia, geralmente, é primária (idiopática), mas pode ser secundária a outras condições que afetam a função esofágica como amiloidose, sarcoidose, doença de Chagas e várias neoplasias, causando um distúrbio motor esofágico como acalasia primária (SMITH I e KAHALEH M, 2018; POUYEZ C, et al., 2019). A etiopatogenia da acalásia ainda não está suficientemente esclarecida. Propõem-se uma teoria de origem autoimune, levando a uma cascata de processos inflamatórios destrutivos, resultando na destruição dos neurônios liberadores de óxido nítrico no plexo mioentérico e nas fibras do nervo vago do esfíncter esofágico inferior. Na doença em estágio terminal, isso afeta os neurônios colinérgicos e subsequentemente progride para a perda de neurônios inibitórios contendo óxido nítrico sintase e peptídeo intestinal vasoativo A. Isso leva a um relaxamento prejudicado do EEI (PERIC RT, et al., 2021; NURCZYK K e PATTI MG, 2020; MARI A, et al., 2021).

Vários patomecanismos foram propostos como possíveis gatilhos desse processo imunodestrutivo, incluindo infecção viral subjacente, gatilho autoimune idiopático e predisposição genética. Deve haver algum gatilho inicial (vírus neurotrópicos ou toxinas) que causa uma resposta autoimune aberrante em indivíduos geneticamente predispostos, o que leva a inflamação crônica e perda neuronal. Com base nas evidências existentes, as infecções virais mais conhecidas que estão associadas à acalasia são a família do vírus herpes (vírus Herpes simplex, vírus Epstein-Barr, vírus Varicella Zoster e citomegalovírus), paramixovírus e vírus da imunodeficiência humana (HIV) (PERIC RT, et al., 2021; POUYEZ C, et al., 2019; MARI A, et al., 2021).

Dados recentes abordaram ainda mais o papel da autoimunidade e da infecção viral como o gatilho para o desenvolvimento da acalásia. Células do sistema imunológico inato, incluindo eosinófilos e mastócitos, têm sido cada vez mais observadas no tecido esofágico de pacientes com acalásia. Essas células já são descritas como importantes mediadores da inflamação imunomediada e em doenças neurológicas degenerativas. Vários estudos relataram o envolvimento do sistema imune inato na patogênese da acalasia disso, o sistema imunológico adaptativo (células B e T) demonstrou recentemente desempenhar um papel importante no desenvolvimento da acalásia. Estudos anteriores usando análise imuno-histoquímica mostraram uma forte infiltração de linfócitos T CD3⁺ na mucosa esofágica de pacientes com acalásia,

causando plexite mioentérica. Um estudo recente mostrou uma expressão aumentada de linfócitos T (Th22, Th 17, Th 2, Th1 e células reguladoras T) no tecido do esfíncter esofágico inferior de pacientes com acalasia. Além disso, outros estudos abordaram o papel emergente de citocinas pró-inflamatórias (interleucina (IL)-22, IL-17, interferon-gama, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa) que foram superexpressos em pacientes com acalásia em comparação com controles (MARI A, et al., 2021; LEE BE, et al., 2021).

A maioria dos casos observados nos Estados Unidos é de acalasia idiopática primária; no entanto, acalasia secundária pode ser observada na doença de Chagas causada por *Trypanosoma cruzi*, infiltração esofágica por carcinoma gástrico, gastroenterite eosinofílica, linfoma, certas infecções virais e doenças neurodegenerativas. A doença de Chagas, que é infecciosa e causada pelo *Trypanosoma cruzi*, pode causar disfunção autonômica e denervação vagal no sistema digestivo e levar à formação de megaesôfago e megacólon (PERIC RT, et al., 2021; NURCZYK K e PATTI MG, 2020; TRIGGS JR e KAHRIILAS PJ, 2018).

Quadro clínico

Em pacientes com acalásia, os sintomas mais comuns são disfagia (90%), pirose (75%), regurgitação e/ou vômitos (45%), dor torácica não cardiogênica (20%), enquanto dor epigástrica e odinofagia são menos comuns. Sintomas respiratórios são os mais frequentemente associados, como tosse e asma (20-40%), aspiração crônica (20-30%), rouquidão ou dor de garganta (33%) e perda de peso não intencional (10%) (PERIC RT, et al., 2021).

Os sintomas predominantes da acalasia são disfagia, dor torácica e regurgitação. Além disso, a distensão esofágica persistente devido à retenção de alimentos e líquidos pode levar ao supercrescimento de fungos e bactérias e à depuração prejudicada do conteúdo gástrico. A regurgitação ácida pode causar inflamação crônica, displasia e até câncer. Um estudo relatou que o risco de câncer de esôfago é 33 vezes maior em pacientes com acalásia em comparação com a população em geral. Em outro estudo foi demonstrado que a incidência de carcinoma de células escamosas foi de 88/100.000 nos pacientes com acalasia em seu estudo, o que representa um risco 14,5 vezes maior do que na população geral (LIN S, et al., 2020; FELIX VN, et al., 2020).

Acalasia esofágica induz anormalidades pulmonares devido à dilatação do esôfago e microaspiração recorrente. Um relatório anterior mostrou que 50% dos pacientes com acalasia de esôfago apresentavam evidências de lesões pulmonares, como compressão traqueobrônquica pelo esôfago dilatado, opacidades em vidro fosco, nódulos, fibrose, aprisionamento de ar, consolidação e bronquiectasias na tomografia computadorizada. Além disso, a acalásia esofágica causa pneumonia por aspiração, que pode levar a abscesso pulmonar. Além disso, 20% dos pacientes apresentavam doenças restritivas ou obstrutivas das vias aéreas. O tratamento da acalásia esofágica é capaz de proporcionar alívio da disfagia, dos sintomas respiratórios e das alterações radiológicas e funcionais (SHIOTA S, et al., 2022).

Diagnóstico

Uma avaliação abrangente de cada paciente deve ser realizada para confirmar o diagnóstico inicial sugerido pelos sintomas e deve incluir: esofagogastroduodenoscopia (EGD), ingestão de bário, manometria esofágica e, em alguns casos, monitoramento ambulatorial do pH 24 horas (VALAREZO MFL, et al., 2022; NURCZYK K e PATTI MG, 2020; RICCIO F, et al., 2022). Geralmente, a avaliação começa com um EGD para excluir outras causas de disfagia, como estenose péptica ou tumor. O diagnóstico de acalasia pode ser facilmente perdido, pois anormalidades endoscópicas são incomuns na acalasia em estágio inicial. Em estágios mais avançados, o diagnóstico de acalasia é apoiado por achados endoscópicos, como dilatação esofágica com desvio de eixo com tortuosidade além de saliva e alimentos retidos no esôfago. Às vezes, a candidíase da mucosa esofágica está presente. Vale ressaltar que o câncer da junção gastroesofágica infiltrando o EEI pode simular acalasia. Essa condição enganosa, denominada pseudo-acalasia, deve ser descartada em pacientes idosos, com sintomas de curta duração e perda ponderal acentuada. A ingestão de bário geralmente mostra o sinal característico de “bico de pássaro” (estreitamento no nível da junção gastroesofágica), passagem atrasada do contraste para o estômago, nível hidroaéreo e contrações terciárias do esôfago (NURCZYK K e PATTI MG, 2020; NIJHUIS RABO, et al., 2020).

É amplamente aceito que o padrão ouro para o diagnóstico de acalasia é a manometria esofágica de alta resolução (HREM). Em pacientes que não suportam a manometria esofágica, uma sonda de imagem funcional do lúmen (FLIP) pode ser usada como método complementar. Permite a medição da pressão, comprimento e relaxamento dos esfíncteres esofágicos inferior e superior e avaliação do peristaltismo esofágico. Relaxamento incompleto do EEI, refletido por uma pressão de relaxamento integrativa aumentada, na ausência de peristaltismo normal, são as características diagnósticas (PERIC RT, et al., 2021; NURCZYK K e PATTI MG, 2020; NIJHUIS RABO, et al., 2020).

Subtipos de Acalásia

Com base na manometria de alta resolução, a classificação de Chicago divide acalasia em 3 subtipos: acalasia tipo I tem contratilidade mínima do corpo do esôfago; acalasia tipo II apresenta ausência de peristaltismo e períodos intermitentes de pressurização esofágica compartimentada e é o tipo mais comum ocorrendo em 65% dos pacientes; e acalasia do tipo III tem contrações espásticas que podem envolver todo o esôfago e é a menos comum ocorrendo em 10% dos pacientes. O subtipo II tem o melhor prognóstico. O subtipo I tem um pouco mais baixo, enquanto o subtipo III pode ser difícil de tratar (SMITH I e KAHALEH M, 2018; FELIX VN, et al., 2020).

Pseudoacalásia

A pseudoacalasia é uma acalásia secundária onde se encontram alterações no esôfago, que correspondem a acalásia mas têm origem uma doença maligna ou obstrução não maligna. De todos os casos de acalasia, a pseudoacalasia representa cerca de 2 a 5%. A mais comum é a pseudoacalasia maligna, que pode ocorrer devido a infiltrações tumorais da parte distal do esôfago ou plexo mioentérico, compressão tumoral ou linfonodos aumentados, ou como parte da síndrome paraneoplásica. Os tumores que causam pseudoacalasia são os tumores mais comuns da junção esofagogástrica (EGJ) e da cárdia gástrica, seguidos pelos tumores pulmonares de pequenas células, outros tumores metastáticos e doenças linfoproliferativas (PERIC RT, et al., 2021; NIJHUIS RABO, et al., 2020).

Tratamento

A acalásia é uma doença progressiva e o tratamento visa aliviar os sintomas por meio da melhora do esvaziamento esofágico. As principais opções de intervenção para acalásia incluem injeções de toxina botulínica (BTIs) dirigidas por via endoscópica, dilatação pneumática endoscópica (PD), miotomia esofágica cirúrgica ou miotomia de Heller laparoscópica (LHM) e, mais recentemente, miotomia endoscópica peroral (POEM) (FELIX VN, et al., 2020).

De acordo com as diretrizes mencionadas acima, PD, POEM e LHM podem ser usados como métodos eficazes comparáveis para acalásia manométrica tipo I e II, enquanto POEM é a terapia de escolha para tipo III. Além disso, a escolha de uma determinada opção terapêutica depende das especificidades de cada paciente, das suas preferências/escolhas, dos potenciais efeitos secundários e/ou complicações, da experiência do especialista e da instituição médica onde se realiza a terapêutica (PERIC RT, et al., 2021; JUNG HK, et al., 2020; BRINDISE E, et al., 2021).

O tratamento cirúrgico com miotomia de Heller é o tratamento de escolha devido à sua eficácia e durabilidade. A injeção endoscópica de toxina botulínica é reservada para pacientes que não podem se submeter a tratamento invasivo; é menos eficaz a longo prazo do que outros tratamentos, pois mais da metade dos pacientes requer uma segunda injeção após 6 a 12 meses. A dilatação endoscópica com balão é mais eficaz e mais durável do que o Botox. Pode ser oferecido como uma alternativa à cirurgia. Segundo alguns estudos, não é inferior à miotomia de Heller no curto prazo, mas perde sua eficácia após 5 - 10 anos (POUYEZ C, et al., 2019; SWANSTROM LL, 2019). A miotomia endoscópica peroral (POEM) é o mais novo tratamento para acalasia e é menos invasiva que a miotomia de Heller. Os dados atuais não mostram nenhuma diferença entre este método endoscópico e a miotomia de Heller com relação a complicações e taxa de sucesso a curto prazo. O tratamento médico com um derivado do nitrato ou um bloqueador dos canais de cálcio é geralmente reservado para pacientes com poucos sintomas ou candidatos não cirúrgicos, pois é o tratamento menos eficaz. Com qualquer tratamento dado, até 20% dos pacientes necessitarão de um segundo tratamento após

5 anos (VALAREZO MFL, et al., 2022; POUYEZ C, et al., 2019; BRINDISE E, et al., 2021; ANDRÁSI L, et al., 2021).

Câncer de esôfago: uma complicação da acalasia

O câncer de esôfago é uma das complicações a longo prazo da acalásia. Múltiplos fatores de risco são considerados responsáveis pela patogênese. Na patogênese do carcinoma de células escamosas do esôfago que se desenvolve com base na acalasia, a culpa é da retenção de alimentos no lúmen devido ao comprometimento da motilidade no corpo do esôfago, comprometimento da depuração do esôfago e relaxamento no esôfago inferior. Restos de comida causam fermentação bacteriana e esofagite de estase. Em um período crônico, essa situação se transforma em displasia no epitélio e depois em câncer. Na patogênese do adenocarcinoma de esôfago, os tratamentos realizados para acalásia (como dilatação por balão, miotomia de Heller, miotomia endoscópica peroral (POEM) e injeção botulínica) diminuem a pressão do EEI e resultam em doenças do refluxo gastroesofágico (DRGE), esofagite, e esofagite de Barret, são culpados (ÖZTURK Ö, et al., 2022; TORRES-AGUILLERA M e TROCHE JMR, 2018).

Nenhuma diretriz prática formal recomenda vigilância endoscópica em pacientes com acalásia. No entanto, uma endoscopia a cada três anos é considerada uma abordagem de vigilância prática aceitável para o câncer de esôfago na acalasia de longa data. Em um estudo prospectivo de acompanhamento que incluiu 32 pacientes com acalasia após tratamento cirúrgico para acalasia, foi relatado que seis pacientes (18%) desenvolveram câncer de esôfago em um período de aproximadamente 14,3 anos após a cirurgia. Portanto, a vigilância endoscópica contínua é necessária para a detecção de malignidade em um estágio inicial. A consciência clínica especial é ainda necessária em pacientes com outros fatores de risco para câncer de esôfago, como tabagismo, esôfago de Barrett, consumo de álcool e história familiar de câncer de esôfago (MARI A, et al., 2021; NESTERUK K, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A acalasia esofágica é uma doença rara cuja incidência anual é estimada entre 1,07 a 2,2 casos por 100.000 indivíduos. O padrão ouro do diagnóstico é a manometria esofágica de alta resolução, devendo ser complementada com esofagogastroduodenoscopia para excluir outras causas para distúrbios da motilidade esofágica. Uma das suas mais graves complicações a longo prazo é o câncer de esôfago. Seu tratamento visa aliviar os sintomas por meio da melhora do esvaziamento esofágico. As principais intervenções são injeções endoscópicas de toxina botulínica, dilatação pneumática endoscópica, miotomia esofágica cirúrgica e, mais recentemente, miotomia endoscópica peroral.

REFERÊNCIAS

1. ANDRÁSI L, et al. Surgical Treatment of Esophageal Achalasia in the Era of Minimally Invasive Surgery. *JLS*, 2021; 25(1): e2020.00099.
2. BRINDISE E, et al. Insights into the endoscopic management of esophageal achalasia. *Ther Adv Gastrointest Endosc*, 2021; 14: 26317745211014706.
3. DI CARLO S, et al. The possible correlation between the chronic esophageal achalasia and periodontal disease - a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021; 25(9): 3411-3415.
4. FELIX VN, et al. Achalasia: what to do in the face of failures of Heller myotomy. *Ann N Y Acad Sci*, 2020; 1481(1): 236-246.
5. JUNG HK, et al. 2019 Seoul Consensus on Esophageal Achalasia Guidelines. *J Neurogastroenterol Motil*, 2020; 26(2): 180-203.
6. LAURINO-NETO RM, et al. Evaluation of esophageal achalasia: from symptoms to the chicao classification. *Arq Bras Cir Dig*, 2018; 31(2): e1376.
7. LEE BE, et al. Histopathological Analysis of Esophageal Mucosa in Patients with Achalasia. *Gut Liver*, 2021; 15(5): 713-722.
8. LIN S, et al. Aflatoxin influences achalasia symptomatology. *Mol Med Rep*, 2020; 21(3): 1276-1284.
9. MARI A, et al. Diagnosis and Management of Achalasia: Updates of the Last Two Years. *J Clin Med*, 2021; 10(16): 3607.

10. NESTERUK K, et al. Achalasia and associated esophageal cancer risk: What lessons can we learn from the molecular analysis of Barrett's-associated adenocarcinoma? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019; 1872(2): 188291.
11. NIJHUIS RABO, et al. European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. *United European Gastroenterol J*, 2020; 8(1): 13-33.
12. NURCZYK K, PATTI MG. Surgical management of achalasia. *Ann Gastroenterol Surg*, 2020; 4(4): 343-351.
13. ÖZTURK Ö, et al. The Relationship Between Achalasia and Esophageal Cancer: The Experience of a Tertiary Center. *Eurasian J Med*, 2022; 54(1): 45-49.
14. PERIC RT, et al. How to Distinguish Idiopathic Achalasia from Pseudoachalasia? *Psychiatr Danub*, 2021; 33(13): 199-203.
15. PESCE M, SWEIS R. Advances and caveats in modern achalasia management. *Ther Adv Chronic Dis*, 2021; 12: 2040622321993437.
16. POUYEZ C, et al. Management of Esophageal Achalasia in Quebec. *J Clin Med Res*, 2019; 11(10): 682-689.
17. RICHTER JE. Tailoring Therapy for Achalasia. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2020; 16(5): 249-257.
18. RICCIO F, et al. Esophageal Achalasia: Diagnostic Evaluation. *World J Surg*, 2022; 46(7): 1516-1521.
19. SHIOTA S, et al. Esophageal achalasia: An unusual reason for lung abscess. *J Gen Fam Med*, 2022; 23(3): 189-190.
20. SMITH I, KAHALEH M. An update on current management strategies for Achalasia and future perspectives. *J Clin Gastroenterol*, 2018; 52: 277- 286.
21. SWANSTROM LL. Achalasia: treatment, current status and future advances. *Korean J Intern Med*, 2019; 34(6): 1173-1180.
22. TORRES-AGUILLERA M, TROCHE JMR. Achalasia and esophageal cancer: risks and links. *Clin Exp Gastroenterol*, 2018; 11: 309-316.
23. TRIGGS JR, KAHRILAS PJ. Editorial: Assessing Esophageal Function in Achalasia: The Old and the New. *Am J Gastroenterol*, 2018; 113(2): 213-215.
24. VALAREZO MFL, et al. Diagnóstico, manejo clínico y quirúrgico de la acalasia esofágica. *Jah*, 2022; 5(1): 1- 23.
25. WILKINSON JM, HALLAND M. Esophageal Motility Disorders. *Am Fam Physician*, 2020; 102(5):291-296.