

**FRANCISCO TUSTUMI**

**Carcinoma de esôfago em pacientes com acalasia:  
revisão sistemática e metanálise**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Mestre em Ciências

Programa de Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurelio Santo

**SÃO PAULO  
2018**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Tustumi, Francisco  
Carcinoma de esôfago em pacientes com acalasia :  
revisão sistemática e metanálise / Francisco  
Tustumi. -- São Paulo, 2018.  
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Ciências em Gastroenterologia.  
Orientador: Marco Aurelio Santo.

Descritores: 1.Carcinoma de células escamosas  
2.Adenocarcinoma 3.Acalasia esofágica 4.Neoplasias  
esofágicas 5.Revisão sistemática 6.Metanálise

USP/FM/DBD-205/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Aos meus mestres, que de fato tornaram  
este e muitos outros projetos possíveis.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Acalasia da Cárdia .....	2
1.2	Tratamento da Acalasia .....	3
1.3	Desenvolvimento do Carcinoma de Esôfago.....	5
1.4	Carcinoma de Esôfago .....	6
1.5	Seguimento do Paciente com Acalasia .....	7
2	OBJETIVOS .....	8
2.1	Primários.....	9
2.2	Secundários.....	9
3	MÉTODOS.....	10
3.1	Protocolo.....	11
3.2	Critérios de Elegibilidade .....	11
3.2.1	Inclusão .....	11
3.2.2	Exclusão.....	12
3.3	Bases de Dados .....	12
3.4	Estratégias de Busca .....	12
3.4.1	Idioma .....	12
3.4.2	Busca.....	13
3.5	Seleção dos Estudos e Extração dos Dados.....	13
3.6	Risco de Vieses.....	15
3.7	Análises Estatísticas.....	16
3.8	Aspectos Éticos.....	16
4	RESULTADOS.....	17
4.1	Seleção dos Estudos.....	18
<b>4.2</b>	<b>Análise Qualitativa (Descritiva)</b> .....	<b>20</b>
4.2.1	Características dos estudos .....	20
4.2.2	Característica gerais .....	20
4.2.3	Risco de vieses .....	21
4.2.3	Topografia da neoplasia .....	22
4.2.4	Sobrevivência.....	23
<b>4.3</b>	<b>Análise Quantitativa (Metanálise)</b> .....	<b>23</b>
4.3.1	Características dos estudos .....	23
4.3.2	Participantes .....	27
4.3.3	Síntese dos resultados .....	27
4.3.4	Prevalência do carcinoma de esôfago nos estudos incluídos.....	27

4.3.4.1	Análises de subgrupos .....	30
4.3.5	Taxa de incidência de carcinoma de esôfago em pacientes com acalasia .....	32
4.3.6	Incidência cumulativa de carcinoma de esôfago em pacientes com acalasia .....	33
5	DISCUSSÃO.....	35
6	CONCLUSÕES .....	38
7	ANEXOS .....	40
8	REFERÊNCIAS .....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	-	Adenocarcinoma de esôfago
ANOVA	-	<i>Analysis of variance</i>
BVS	-	Biblioteca Virtual em Saúde
CAPES	-	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEC	-	Carcinoma espinocelular
CINAHL	-	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CMA	-	<i>Comprehensive Meta-analysis</i>
DP	-	Desvio-padrão
DRGE	-	Doença do refluxo gastroesofágico
EEI	-	Esfíncter esofágico inferior
Embase	-	<i>Excerpta Medica dataBASE</i>
EUA	-	Estados Unidos da América
I	-	Ignorado
JBI	-	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LILACS	-	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Medline	-	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
POEM	-	<i>Peroral endoscopic myotomy</i>
PRISMA	-	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses</i>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes .....	21
Tabela 2 - Questionário para séries de casos da JBI .....	22
Tabela 3 - Topografia do carcinoma espinocelular na acalasia.....	23
Tabela 4 - Sobrevida do paciente com carcinoma e acalasia.....	23
Tabela 5 - Características dos estudos.....	25
Tabela 6 - Taxa de incidência de câncer de esôfago em pacientes com acalasia .....	33

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - A prevalência de carcinoma de esôfago em pacientes com acalasia (n = 11899) .....	28
Gráfico 2 - Prevalência de carcinoma espinocelular de esôfago em pacientes com (n = 10148) .....	29
Gráfico 3 - Prevalência de adenocarcinoma de esôfago em pacientes com acalasia (n = 10158) .....	30
Gráfico 4 - Incidência cumulativa de carcinoma de esôfago em pacientes com acalasia, a partir do início dos sintomas .....	34
Gráfico 5 - Incidência cumulativa de carcinoma de esôfago em pacientes com acalasia, após realização de miotomia ou dilatação endoscópica .....	34



## RESUMO

Tustumi F. *Carcinoma de esôfago em pacientes com acalasia: uma revisão sistemática e metanálise* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

**Introdução:** acalasia da cárdia está associada a aumento do risco de carcinoma esofágico. A prevalência e incidência da neoplasia de esôfago na acalasia, no entanto, é tema ainda controverso e pouco conhecido. Consequentemente, não há consenso quanto às recomendações para o seguimento clínico do paciente com acalasia e quanto aos exames de rastreamento para neoplasia de esôfago nesses casos. **Objetivo:** este estudo objetiva estimar a prevalência e a incidência de carcinoma espinocelular e de adenocarcinoma de esôfago nos pacientes com acalasia, assim como estimar tempo de sobrevivência após diagnóstico do câncer. **Métodos:** revisão sistemática e metanálise com busca realizada no PubMed, Lilacs, Embase, Cochrane, Bireme de série de casos e estudos coorte ou transversais que avaliem casos de acalasia e carcinoma de esôfago. Os desfechos avaliados foram: sobrevivência associada ao carcinoma de esôfago nos pacientes com acalasia; taxa de incidência de carcinoma de esôfago nos pacientes com acalasia; incidência acumulada de carcinoma de esôfago nos pacientes com acalasia; prevalência de carcinoma de esôfago nos pacientes com acalasia. **Resultados:** um total de 1046 estudos foram identificados pela estratégia de busca, dos quais 40 foram selecionados para metanálise. Foi avaliado um número cumulativo de 11978 pacientes com acalasia. A incidência de carcinoma espinocelular foi de 312,4 (DP 429,16) casos por 100000 paciente-ano. A incidência de adenocarcinoma foi de 21,23 (DP 31,6) casos por 100000 paciente-ano. A prevalência para carcinoma esofágico foi de 28 casos de carcinoma a cada 1000 pacientes com acalasia (IC 95% 2, 39). A prevalência para carcinoma espinocelular foi de 26 casos a cada 1000 pacientes com acalasia (IC 95% 18, 39) e para adenocarcinoma foi de 4 casos a cada 1000 pacientes com acalasia (IC 95% 3, 6). O aumento absoluto do risco para carcinoma espinocelular foi de 308,1 e para adenocarcinoma foi de 18,03 casos por 100000 paciente-ano. **Conclusões:** trata-se da primeira metanálise estimando o ônus da acalasia como fator de risco para carcinoma esofágico. O aumento acentuado do risco para câncer em pacientes com acalasia aponta para a necessidade em seguimento endoscópico de vigilância nesses pacientes.

Descritores: carcinoma de células escamosas; adenocarcinoma; acalasia esofágica; neoplasias esofágicas; revisão sistemática; metanálise

## ABSTRACT

Tustumi F. *Esophageal carcinoma in achalasia patients: a systematic review and meta-analysis* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

**Introduction:** achalasia is associated with increased risk of esophageal carcinoma. The real burden of achalasia at the malignancy genesis is still a controversial issue. Therefore, there are no generally accepted recommendations on follow-up evaluation for achalasia patients. This study aims to estimate the risk of esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in achalasia patients. **Methods:** we searched for association between carcinoma and esophageal achalasia in databases PubMed, Lilacs, Embase, Cochrane, Bireme, performing a systematic review and meta-analysis. **Results:** a total of 1,046 studies were identified from search strategy, of which 40 were selected for meta-analysis. A cumulative number of 11,978 esophageal achalasia patients were evaluated. The incidence of squamous cell carcinoma was 312.4 (StDev 429.16) cases per 100,000 patient-years at risk. The incidence of adenocarcinoma was 21.23 (StDev 31.6) cases per 100,000 patient-years at risk. The prevalence for esophageal carcinoma was 28 carcinoma cases in 1,000 esophageal achalasia patients (CI 95% 2, 39). The prevalence for squamous cell carcinoma was 26 cases in 1,000 achalasia patients (CI 95% 18, 39) and for adenocarcinoma was 4 cases in 1,000 achalasia patients (CI 95% 3, 6). The absolute risk increase for squamous cell carcinoma was 308.1 and for adenocarcinoma was 18.03 cases per 100,000 patients per year. **Conclusions:** to the best of our knowledge, this is the first meta-analysis estimating the burden of achalasia as an esophageal cancer risk factor. The high increased risk rate for cancer in achalasia patients points to a strict endoscopic surveillance for these patients.

Descriptors: squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, esophageal achalasia; esophageal neoplasm; systematic review; meta-analysis

# **1 INTRODUÇÃO**

## 1.1 Acalasia da Cárdia

Acalasia é uma dismotilidade primária do esôfago, cuja etiologia é incerta, apesar que algumas condições podem estar associadas ao seu desenvolvimento, como infecção por *Trypanosoma cruzi* e autoimunidade (Pinotti *et al.*, 1991). Seja qual for a etiologia, o resultado final é a degeneração ganglionar no plexo mioentérico do corpo esofágico e esfíncter esofágico inferior (EEI) (Vaezi, 1999; Francis e Katzka, 2010).

Acalasia acomete igualmente ambos os sexos, entre os 30 a 60 anos, sem predileção racial (Vaezi *et al.*, 2013). A incidência desta enfermidade é de 1 em 100000 habitantes por ano e prevalência de 10 em 100000 habitantes (Vaezi, 1999; Francis e Katzka, 2010). No Brasil, em que certas regiões geográficas a Doença de Chagas é endêmica, a prevalência é de 840 em 100000 habitantes (Martins-Melo *et al.*, 2004).

O sintoma primordial da acalasia é a disfagia de piora progressiva, e pode estar associada a sintomas como perda ponderal e dor ou pirose retroesternal. É caracterizada por ausência de relaxamento do EEI, aperistalse do corpo esofágico e, em exames de imagem, é comum o achado de dilatação esofágica, levando ao denominado megaesôfago (Vaezi *et al.*, 2013).

## 1.2 Tratamento da Acalasia

O tratamento farmacológico para acalasia se baseia no relaxamento transitório da musculatura do EEI (Vaezi *et al.*, 2013). As opções orais são bloqueadores de canais de cálcio, como Nifedipina e Isossorbida. Essas medicações são a forma menos efetiva para tratamento da acalasia (Vaezi, 1999). Pacientes desenvolvem tolerância e, não raro, tais medicações podem causar efeitos colaterais como cefaleia e edema (Richter, 2006).

A toxina botulínica injetada endoscopicamente também age relaxando EEI, por meio da inibição da atividade neuronal acetilcolinérgica. Seu efeito se perpetua por meses até voltarem os sintomas (Richter, 2006).

Atualmente, os tratamentos de eleição consistem no rompimento do EEI, por cardiomiectomia laparoscópica (Figura 1) ou via dilatação endoscópica (Figura 2). Ambos apresentam taxa de sucesso superior a 90%. Os resultados de esvaziamento esofágico em 5 anos são comparáveis entre si (Moonen *et al.*, 2016). O alívio sintomático, no entanto, tende a ser maior na miotomia (Campos *et al.*, 2009).

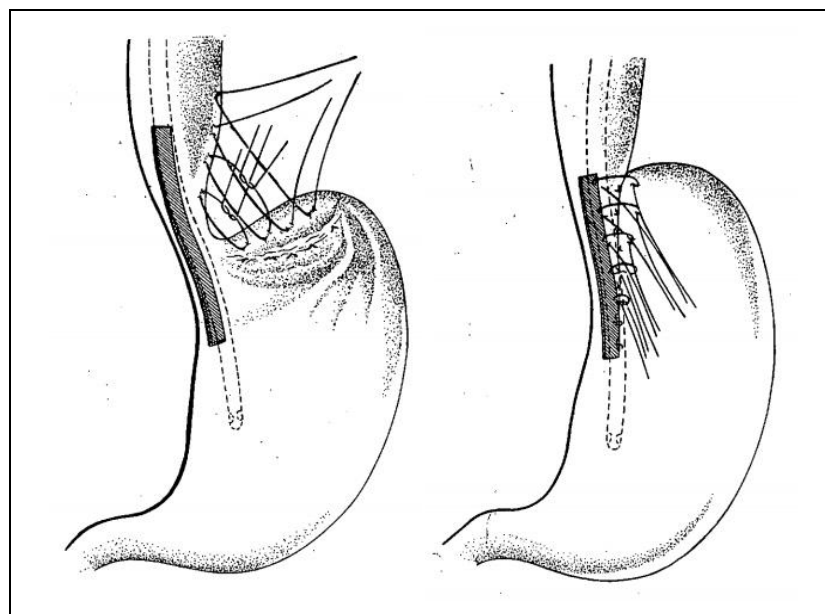
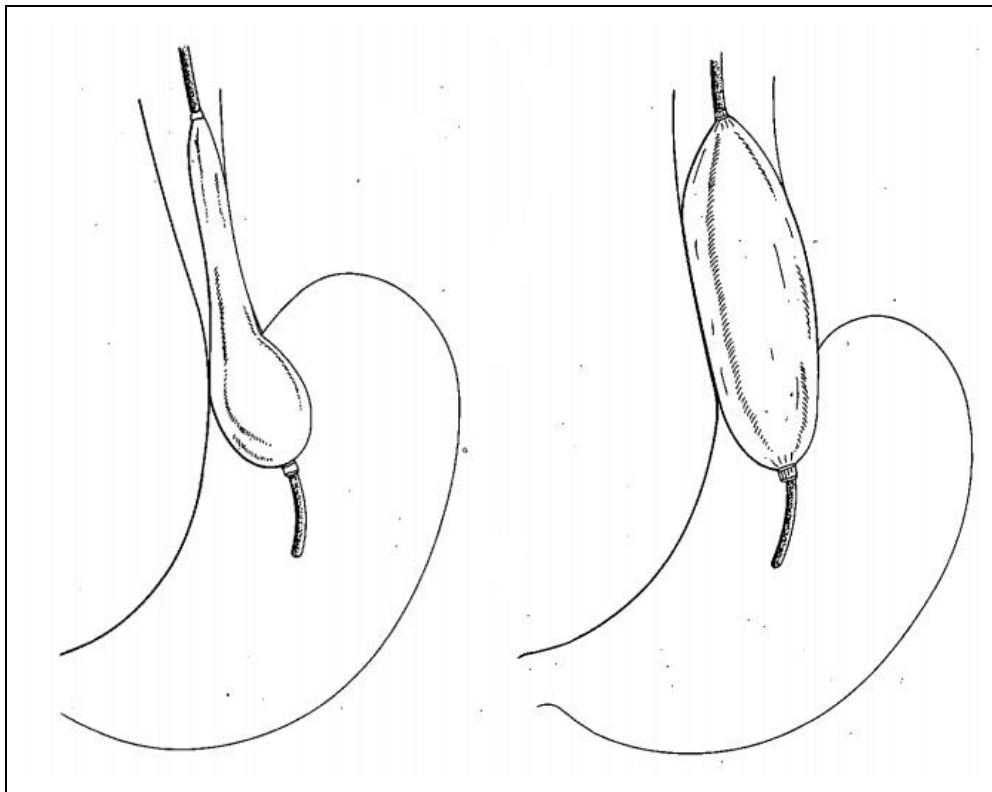


Figura 1 - Desenho esquemático da miotomia laparoscópica seguida de funduplicatura [Fonte: Pinotti *et al.* (1983)]



**Figura 2 - Desenho esquemático da dilatação endoscópica [Fonte: Pinotti *et al.* (1983)]**

Outra técnica endoscópica recentemente desenvolvida, conhecida como *Peroral Endoscopic Myotomy* (POEM), apresenta bons resultados em curto prazo no alívio sintomático do paciente com acalasia. No entanto, pouco se sabe quanto a eficácia em longo prazo de tal técnica (Youn *et al.*, 2016). Ademais, ao contrário da via laparoscópica, tanto a dilatação endoscópica quanto POEM tem a desvantagem de não permitir a confecção de um mecanismo antirrefluxo, complicação esta que pode se desenvolver após ruptura do EEI (Youn *et al.*, 2016; Schlottmann *et al.*, 2018).

Em casos de megaesôfago avançado, em que o esôfago torna-se tortuoso, perdendo o seu eixo longitudinal, com falha aos tratamentos tradicionais, a esofagectomia pode ser considerada em casos selecionados (Glatz e Richardson, 2007; Schlottmann *et al.*, 2018).

### 1.3 Desenvolvimento do Carcinoma de Esôfago

Alguns fatores que poderiam levar a um aumento do risco de carcinoma esofágico têm sido descritos em pacientes com acalasia. A contínua irritação causada pela saliva e decomposição de alimento em estase na luz esofágica poderia induzir a esofagite crônica, displasia e, finalmente, ao desenvolvimento do carcinoma espinocelular (CEC) (Chino *et al.*, 2000). Pajacki *et al.* (2007) atribuíram às nitrosaminas voláteis um importante papel na carcinogênese, uma vez que nitrosaminas têm um forte efeito carcinogênico demonstrado em modelos animais (Bogovski e Bogovski, 1981; Preussmann, 1983). O supercrescimento de bactérias redutoras de nitrato em meio ao alimento em estase levaria aumento da concentração de nitrito no lúmen esofágico.

Enquanto a carcinogênese do CEC na acalasia foi investigada em estudos prévios, (Chino *et al.*, 2000; Pajacki *et al.*, 2007), até o momento não existem trabalhos correlacionando a acalasia com o desenvolvimento do adenocarcinoma de esôfago (AE). Sabe-se que as formas de tratamento da acalasia que têm por fim ruptura do EEI, tais como miotomia ou dilatação endoscópica, podem induzir a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). A relação da DRGE com o AE, por sua vez, é bem estabelecida, por meio da sequência metaplasia da mucosa, esôfago de Barrett e, por fim, ao AE (Zendejdel *et al.*, 2011). O papel da acalasia na carcinogênese do AE e possíveis correlações com metaplasia e esôfago de Barrett, no entanto, ainda precisam ser investigados.

#### 1.4 Carcinoma de Esôfago

Câncer de esôfago é três a quatro vezes mais comum em homens do que em mulheres (Torre *et al.*, 2015). A idade mediana ao diagnóstico é de 67 anos (The National Cancer Institute, 2018a). Os dois principais tipos histológicos são carcinoma espinocelular (CEC) e adenocarcinoma de esôfago (AE). No Brasil, 18,6% dos casos de câncer de esôfago são AE, 78,6% são CEC e 2,8% são representados por tipos histológicos menos comuns, como tumores neuroendócrinos e tumores mesenquimais (Tustumi *et al.*, 2016a).

Os principais fatores de risco para CEC são abuso de álcool e tabaco (Torre *et al.*, 2015). Acalasia da cárdia é fator de risco menos frequente (Sandler *et al.*, 1995). Já para AE, os principais fatores de risco são sobrepeso ou obesidade e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). DRGE pode induzir a mudanças na mucosa esofágica, levando a metaplasia, formando o chamado esôfago de Barret, o qual predispõe a displasia e, por fim, a AE (Torre *et al.*, 2015).

O número estimado de novos casos em 2017 foi de 16940, representando 1% de todos os novos casos de câncer no mundo, e o número estimado de mortes por câncer de esôfago em 2017 foi de 15690, tornando a 18ª principal causa de morte por neoplasias no mundo (The National Cancer Institute, 2018b). A sobrevida global em 5 anos é de aproximadamente 20%, tanto para CEC quanto para AE (Tustumi *et al.*, 2016b).



### **1.5 Seguimento do Paciente com Acalasia**

Não existe consenso quanto ao seguimento do paciente com acalasia, não havendo evidência se haveria benefícios em endoscopias de rastreamento para câncer em pacientes com acalasia (Vaezi *et al.*, 2013).

Atualmente, o serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo, grupo de Esôfago, do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, advoga endoscopia de rastreio a cada 2 anos em pacientes com acalasia.

Até o momento, não existem revisões sistemáticas ou metanálises abordando a relação entre carcinoma de esôfago e acalasia. A ausência desse tipo de estudo faz o médico assistente, diante do paciente com acalasia, carecer de embasamento técnico-científico para seguimento endoscópico. Assim, desenvolveu-se a presente dissertação com o objetivo de precisar o papel da acalasia como fator de risco para carcinoma esofágico, proporcionando maior embasamento para os cuidados e seguimento do paciente com acalasia.

## **2 OBJETIVOS**

## **2.1 Primários**

Este estudo objetiva realizar uma revisão sistemática e metanálise para estimar o risco para desenvolvimento do carcinoma de esôfago no paciente com acalasia.

## **2.2 Secundários**

Análise descritiva dos aspectos demográficos dos pacientes com acalasia e câncer, a localização topográfica dos tumores no esôfago (esôfago superior, médio ou inferior) e tempo para desenvolvimento do carcinoma.

## **3 MÉTODOS**

### 3.1 Protocolo

Foi conduzida de acordo com as recomendações de *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses* (PRISMA) (Moher *et al.*, 2015).

### 3.2 Critérios de Elegibilidade

Tipos de participantes (P): Pacientes com diagnóstico de acalasia.

Tipos de intervenção (I e C): não se aplica. O estudo incluiu análise de estudos não comparativos.

Tipos de desfechos (O): incidência cumulativa, taxa de incidência e prevalência do carcinoma de esôfago.

Tipos de estudos (S): estudos coorte, estudos transversais, série de casos.

Sumariamente, os critérios de inclusão e exclusão estão elencados abaixo:

#### 3.2.1 Inclusão

- Pacientes com acalasia da cárdia.
- Estudos que avaliem prevalência ou incidência de carcinoma de esôfago (adenocarcinoma ou carcinoma espinocelular).
- Série de casos, estudos coorte ou transversais, prospectivos ou retrospectivos.
- Estudos selecionados por dois revisores.

### 3.2.2 Exclusão

- Relatos de casos, modelos animais, cartas, resumos de congressos.
- Estudos sem texto completo.

### 3.3 Bases de Dados

Os estudos foram identificados em bases de dados eletrônicas por meio de estratégias de busca direcionadas, e também por buscas em referências de artigos relacionados ao tema.

A busca incluiu as seguintes bases de dados:

- PubMed.
- *Excerpta Medica dataBASE* (Embase).
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Cochrane).
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]).
- Literatura cinzenta (documentos não convencionais como relatórios técnicos e de pesquisa, dissertações, teses e literatura originada de encontros científicos).

### 3.4 Estratégias de Busca

#### 3.4.1 Idioma

Sem restrições.

### 3.4.2 Busca

A busca na literatura foi realizada na base de dados PubMed, com o algoritmo: ((esophageal OR esophagus) AND (neoplasm OR neoplasia OR tumor OR cancer) AND (achalasia OR cardiospasm OR megaesophagus)). Para Lilacs/BVS: (tw:(\"achalasia\")) AND (tw:(\"cancer\")) OR (tw:(\"neoplasm\")) AND (tw:(\"esophageal\")) OR (tw:(\"esophagus\")); para Cochrane: (achalasia) AND (Cancer OR neoplasm) AND (esophageal OR esophagus); para Embase: (achalasia) AND (Cancer OR neoplasm) AND (esophageal OR esophagus).

Quando existisse mais de uma publicação de um mesmo estudo, somente a publicação com os dados mais completos foi incluída.

### 3.5 Seleção dos Estudos e Extração dos Dados

Foram avaliadas as características dos pacientes incluídos nos estudos, os dados da linha de base, o desenho dos estudos e o tempo de seguimento.

A análise preliminar da literatura possibilitou antever estudos em sua maioria observacionais. Foi então determinada a estratégia para identificação de estudos semelhantes e padronização de medidas.

Conforme orientações do PRISMA (Moher *et al.*, 2015), foram estabelecidas duas análises: uma qualitativa (ou descritiva) e uma quantitativa, a metanálise propriamente dita.

A elegibilidade dos artigos incluídos foi avaliada de forma sistemática e independente por dois revisores. Qualquer discordância foi resolvida por consenso após discussão com um terceiro pesquisador mais experiente.

Utilizaram-se tabelas de Excel para extração de dados, construídas após extração como “teste piloto” de artigos para avaliar adequabilidade e criação de um formulário padrão (Anexo A). Os seguintes dados foram coletados

Taxa de incidência: é o número de novos eventos (como novos casos de carcinoma) em uma dada população (como o grupo de pacientes com acalasia), que ocorrem dentro de um período especificado (Rychetnik *et al.*, 2004).

Incidência cumulativa: é a proporção de pacientes que desenvolvem determinada condição (como o carcinoma de esôfago) em um dado período de tempo. Também conhecida como incidência proporcional, a incidência cumulativa é o risco propriamente dito (Rothman e Greenland, 1998).

Razão de risco: medida de um certo evento em um certo grupo (como incidência de carcinoma em pacientes com acalasia) comparado com o mesmo evento em outro grupo (como a incidência de carcinoma na população geral) (The National Cancer Institute, 2018c).

Prevalência: é a proporção de pessoas em uma dada população (como o grupo de pacientes com acalasia) que tem determinada condição (como por exemplo o carcinoma) em um dado período de tempo (Rychetnik *et al.*, 2004).

Razão de prevalência: medida de efeito em análises de dados transversais, comparando prevalência em certo grupo (como prevalência de carcinoma em estudos de pacientes com acalasia tratados com miotomia) com a prevalência de outro grupo (como a prevalência de carcinoma em pacientes com acalasia tratados com dilatação endoscópica). Este tipo de análise pode ser válida para obter conclusões inferenciais em estudos transversais, pelo custo ou dificuldade em obter dados de incidência (Thompson *et al.*, 1998).



Topografia: o esôfago pode ser subdivido didaticamente em três porções: terços superior, médio e inferior. Na população geral, usualmente o AE acomete predominantemente o terço inferior, enquanto o CEC acomete predominantemente os terços médio e superior (Tustumi *et al.*, 2016b).

Sobrevida média: o período de tempo médio a partir do diagnóstico de determinada doença, como o câncer, que pacientes permanecem vivos (National Cancer Institute, 2018d).

Foi empregado o fluxograma proposto pelas diretrizes do PRISMA (Moher *et al.*, 2015) para resumir o processo de seleção dos estudos.

### **3.6 Risco de Vieses**

Utilizou-se, nesta dissertação, o *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Case Series* (Aromataris e Munn, 2017) (Anexo B), que permite avaliação crítica objetiva de vieses em séries de casos.

Este questionário é composto por 10 perguntas a serem respondidas para cada estudo, e para as quais se responde sim, não ou indeterminado. As perguntas direcionam à minimização de vieses, de forma que a resposta sim é dada quando determinado aspecto do artigo é feito de forma metodologicamente adequada.

### 3.7 Análises Estatísticas

Foi realizada análise descritiva, determinando os valores médios e desvio-padrão (DP) dos dados na linha de base e dos desfechos, ponderados pelo tamanho da amostra.

Para a metanálise propriamente dita, foi utilizado o programa *Comprehensive Meta-Analysis* (CMA Software, Englewood, NJ, EUA) para cálculo das médias ponderadas pelo DP e tamanho da amostra, e do peso relativo de cada estudo. Por meio do CMA, foi realizada a construção dos *Forest Plots* com medidas-sumárias, peso individual de cada estudo. Teste exato de Fisher foi realizado para análise de diferença de risco em tabelas 2x2. Para comparações múltiplas de médias, foi utilizada a análise de variância (ANOVA).

Análises de subgrupos foram realizadas para avaliação de risco de viés. Os desfechos avaliados incluíram estudos em que houve o cuidado de excluir os casos de diagnóstico sincrônico de acalasia com o câncer; estudos com seguimento mínimo de 5 anos; estudos em que o tratamento empregado para acalasia foi miotomia; estudos em que o tratamento empregado para acalasia foi dilatação endoscópica; estudos sul-americanos (em que a prevalência da doença de Chagas é maior na gênese da acalasia); e estudos do restante do mundo.

### 3.8 Aspectos Éticos

O presente projeto foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em sessão do dia 21 de junho de 2017. O número de registro no Comitê de Ética em Pesquisa é 219/17 (Anexo C).

## **4 RESULTADOS**

#### **4.1 Seleção dos Estudos**

Mil e quarenta e seis estudos foram encontrados na busca inicial. Após remoção de duplicatas, foram avaliados para elegibilidade por meio da leitura de título e resumo. Dentre eles, muitos foram excluídos por não satisfazerem os critérios de inclusão e/ou exclusão. Assim, restaram 42 estudos que foram incluídos na análise descritiva. Destes, 40 foram incluídos na análise quantitativa (metanálise).

O resumo das buscas e inclusões foi descrito conforme fluxograma preconizado pelo PRISMA (Figura 3).

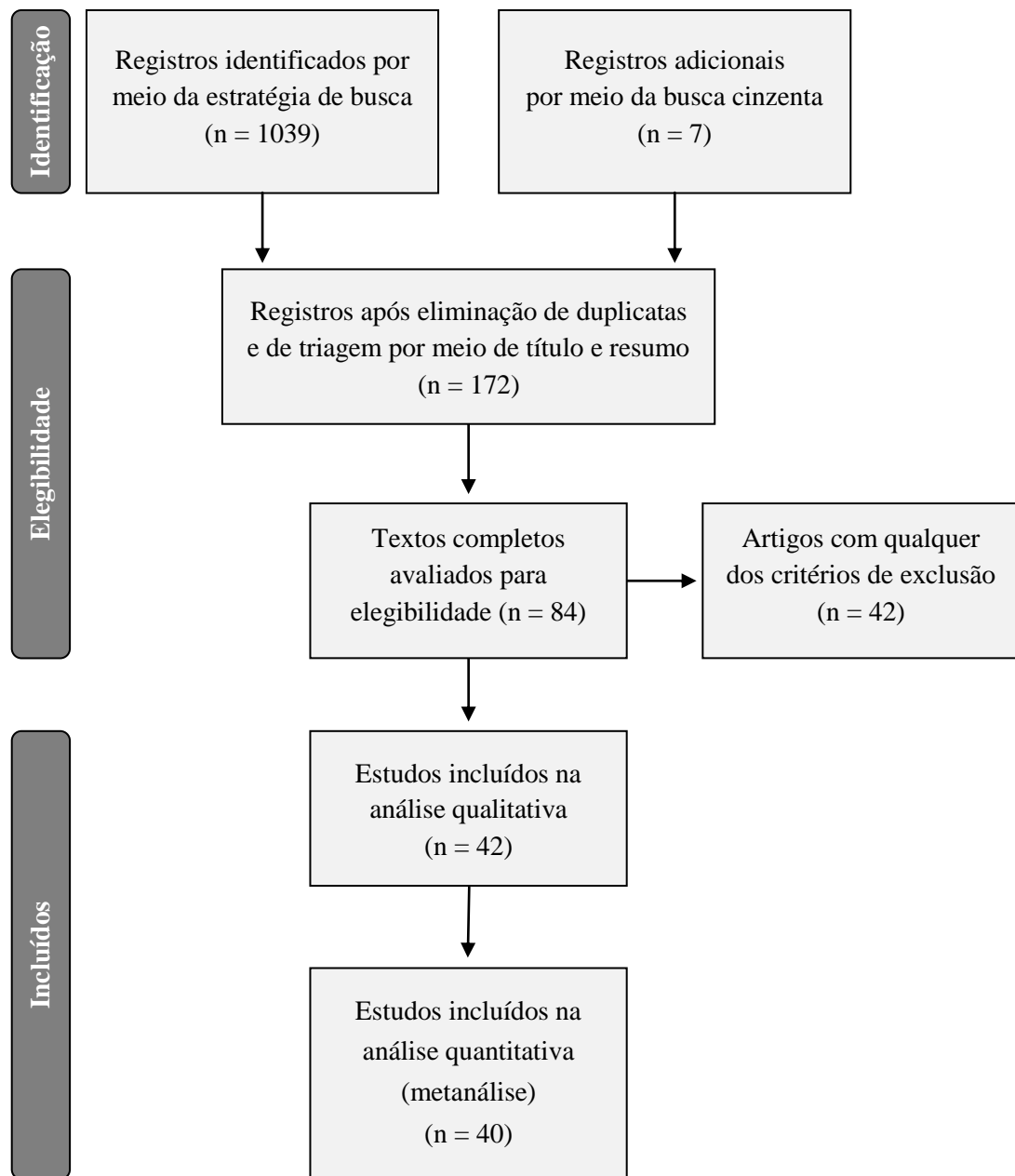


Figura 3 - Fluxograma de seleção e inclusão do PRISMA [Fonte: Moher *et al.* (2015)]

## 4.2 Análise Qualitativa (Descritiva)

### 4.2.1 Características dos estudos

Foram selecionados 42 artigos para análise qualitativa (Jaccottet e Cruchaud, 1956; Camara-Lopes, 1961; Barrett, 1964; Belsey, 1966; Just-Viera *et al.*, 1967; Lortat-Jacob *et al.*, 1969; Pierce *et al.*, 1970; Wychulis *et al.*, 1971; Ribet e Laget, 1972a; Ribet e Laget, 1972b; Brandalise *et al.*, 1974; Carter e Brewer, 1975; Hankins e McLaughlin, 1975; Grosdidier *et al.*, 1977; Jimenez *et al.*, 1979; Norton *et al.*, 1980; Pinotti *et al.*, 1980; Viard *et al.*, 1980; Corti *et al.*, 1981; Chuong *et al.*, 1984; Adeyemo *et al.*, 1987; Bardini *et al.*, 1990; Peracchia *et al.*, 1991; Aggestrup *et al.*, 1992; Meijssen *et al.*, 1992; Arber *et al.*, 1993; Sandler *et al.*, 1995; Streitz *et al.*, 1995; Di Simone *et al.*, 1996; Herbella *et al.*, 1999; Brücher *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2004; Csendes *et al.*, 2006; Ruffato *et al.*, 2006; Henry *et al.*, 2007; Eckardt *et al.*, 2008; Zaninotto *et al.*, 2008; Leeuwenburgh *et al.*, 2010; Zendejdel *et al.*, 2011; Leeuwenburgh *et al.*, 2013; Gossage *et al.*, 2014; Ota *et al.*, 2016). Do total, apenas quatro estudos reportaram casos de doença de Chagas entre os pacientes (Camara-Lopes, 1961; Brandalise *et al.*, 1974; Herbella *et al.*, 1999; Henry *et al.*, 2007).

Os dados foram coletados de estudos de 17 países diferentes. O tempo de seguimento médio dos estudos variou de 3,33 a 23,2 anos.

### 4.2.2 Característica gerais

A idade média dos pacientes no momento em que o carcinoma de esôfago foi diagnosticado foi de 56,9 (DP 12,9) anos para CEC e 68,3 (DP 16,5) anos para AE (Tabela 1). O período médio para desenvolvimento do carcinoma a partir do início dos sintomas da acalasia foi de 22,22 (DP 11,1) anos (Jaccottet e Cruchaud,

1956; Camara-Lopes, 1961; Pierce *et al.*, 1970; Carter e Brewer, 1975; Hankins e McLaughlin, 1975; Jimenez *et al.*, 1979; Corti *et al.*, 1981; Bardini *et al.*, 1990; Peracchia *et al.*, 1991; Meijssen *et al.*, 1992; Streitz *et al.*, 1995; Di Simone *et al.*, 1996; Brücher *et al.*, 2001; Gossage *et al.*, 2014). O período médio para desenvolvimento do carcinoma após dilatação endoscópica ou miotomia foi de 11,5 (DP 9,5) anos para CEC (Belsey, 1966; Hankins e McLaughlin, 1975; Jimenez *et al.*, 1979; Bardini *et al.*, 1990; Peracchia *et al.*, 1991; Streitz *et al.*, 1995; Di Simone *et al.*, 1996; Brücher *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2004; Csendes *et al.*, 2006; Ruffato *et al.*, 2006; Eckardt *et al.*, 2008; Zaninotto *et al.*, 2008; Gossage *et al.*, 2014; Ota *et al.*, 2016) e 12 (DP 4,9) anos para AE (Di Simone *et al.*, 1996; Ruffato *et al.*, 2006; Leeuwenburgh *et al.*, 2013).

**Tabela 1 - Características gerais dos pacientes**

Idade média - CEC	68,3 anos
Idade média - Adenocarcinoma	56,9 anos
Tempo para desenvolvimento de câncer a partir do início dos sintomas da acalasia	22,22 anos

CEC: carcinoma espinocelular

#### 4.2.3 Risco de vieses

A avaliação dos riscos de vieses foi realizada utilizando-se uma abordagem padronizada por meio do questionário *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Case Series* (Aromataris e Munn, 2017) (Tabela 2).

**Tabela 2 - Questionário para séries de casos da JBI**

Questionário para séries de casos da JBI	Não (%)	Indeterminado (%)	Sim (%)
1. Existem critérios claros para inclusão na série de casos?	4,7	0	95,3
2. A condição foi medida de maneira padrão e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	0	0	100
3. Foram utilizados métodos válidos para identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?	0	0	100
4. A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes?	4,7	2,4	92,9
5. A série de casos teve inclusão completa dos participantes?	9,5	2,4	88,1
6. Existe um relatório claro sobre a demografia dos participantes no estudo?	2,4	66,6	31
7. Existe um relatório claro sobre a informação clínica dos participantes?	2,4	54,7	43,9
8. Os resultados ou resultados de acompanhamento dos casos foram claramente relatados?	4,7	73,8	21,5
9. Existe um relatório claro sobre a informação demográfica do site de apresentação / clínica (s)?	0	0	100
10. A análise estatística era apropriada?	0	0	100

#### 4.2.3 Topografia da neoplasia

Para pacientes com acalasia que desenvolveram CEC, 42% foram diagnosticados no esôfago inferior, 40% no esôfago médio, 18% no esôfago superior (Teste ANOVA:  $p = 0,0013$ ) (Jaccottet e Cruchaud, 1956; Camara-Lopes, 1961; Just-Viera *et al.*, 1967; Pierce *et al.*, 1970; Brandalise *et al.*, 1974; Carter e Brewer, 1975; Hankins e McLaughlin, 1975; Grosdidier *et al.*, 1977; Jimenez *et al.*, 1979; Viard *et al.*, 1980; Corti *et al.*, 1981; Adeyemo *et al.*, 1987; Bardini *et al.*, 1990; Peracchia *et al.*, 1991; Meijssen *et al.*, 1992; Streitz *et al.*, 1995; Csendes *et al.*, 2006; Henry *et al.*, 2007; Gossage *et al.*, 2014) (Tabela 3). Os dados obtidos dos estudos incluídos não permitiram análise da topografia do AE.



**Tabela 3 - Topografia do carcinoma espinocelular na acalasia**

Esôfago Superior	Esôfago Médio	Esôfago Inferior
18%	40%	42%

#### 4.2.4 Sobrevivência

O conjunto de dados demonstrou que a taxa de sobrevida média após o diagnóstico do câncer foi de 12,7 (DP 4,9) meses (Jaccottet e Cruchaud, 1956; Camara-Lopes, 1961; Just-Viera *et al.*, 1967; Pierce *et al.*, 1970; Brandalise *et al.*, 1974; Carter e Brewer, 1975; Hankins e McLaughlin, 1975; Grosdidier *et al.*, 1977; Jimenez *et al.*, 1979; Adeyemo *et al.*, 1987; Bardini *et al.*, 1990; Peracchia *et al.*, 1991; Meijssen *et al.*, 1992; Streitz *et al.*, 1995; Csendes *et al.*, 2006; Henry *et al.*, 2007; Eckardt *et al.*, 2008). Somente 4,54% dos pacientes sobreviveram mais que 5 anos (Tabela 4).

**Tabela 4 - Sobrevivência do paciente com carcinoma e acalasia.**

Sobrevida média (DP)	12,7 ±4,9 meses
Sobrevida global em 5 anos	4,54%

### 4.3 Análise Quantitativa (Metanálise)

#### 4.3.1 Características dos estudos

Foram incluídos na análise quantitativa 40 artigos (Jaccottet e Cruchaud, 1956; Camara-Lopes, 1961; Barrett, 1964; Belsey, 1966; Just-Viera *et al.*, 1967; Lortat-Jacob *et al.*, 1969; Pierce *et al.*, 1970; Wychulis *et al.*, 1971; Brandalise *et al.*, 1974; Carter e Brewer, 1975; Hankins e McLaughlin, 1975; Grosdidier *et al.*, 1977; Jimenez *et al.*, 1979; Norton *et al.*, 1980; Pinotti *et al.*, 1980; Viard *et al.*, 1980; Corti

*et al.*, 1981; Chuong *et al.*, 1984; Adeyemo *et al.*, 1987; Bardini *et al.*, 1990; Peracchia *et al.*, 1991; Aggestrup *et al.*, 1992; Meijssen *et al.*, 1992; Arber *et al.*, 1993; Sandler *et al.*, 1995; Streitz *et al.*, 1995; Di Simone *et al.*, 1996; Herbella *et al.*, 1999; Brücher *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2004; Csendes *et al.*, 2006; Ruffato *et al.*, 2006; Henry *et al.*, 2007; Eckardt *et al.*, 2008; Zaninotto *et al.*, 2008; Leeuwenburgh *et al.*, 2010; Zendejdel *et al.*, 2011; Leeuwenburgh *et al.*, 2013; Gossage *et al.*, 2014; Ota *et al.*, 2016) (Tabela 5).

Tabela 5 - Características dos estudos incluídos na metanálise

Autores e ano	País	N	Mascu- lino	Idade média	Seguimento médio	Tratamento	CEC	AE
Jaccottet e Cruchaud (1956)	Suíça	1	I	I	I	I	2	0
Camara-Lopes (1961)	Brasil	1	I	I	I	Clínico	6	1
Barrett (1964)	Inglaterra	120	60	I	I	Miotomia	7	0
Belsey (1966)	Inglaterra	133	I	I	I	Múltiplo	9	0
Just-Viera <i>et al.</i> (1967)	EUA	148	I	I	I	I	5	0
Lortat-Jacob <i>et al.</i> (1969)	França	279	I	I	I	I	23	1
Pierce <i>et al.</i> (1970)	EUA	110	I	I	I	I	3	0
Wychulis <i>et al.</i> (1971)	EUA	1318	I	I	13	I	1	I
Brandalise <i>et al.</i> (1974)	Brasil	140	I	I	I	Miotomia	13	0
Carter e Brewer (1975)	EUA	60	I	I	I	I	4	0
Hankins e McLaughlin (1975)	EUA	156	I	I	I	I	2	0
Grosdidier <i>et al.</i> (1977)	França	1	I	I	I	I	8	0
Jimenez <i>et al.</i> (1979)	Espanha	1	I	I	I	I	3	0
Norton <i>et al.</i> (1980)	EUA	350	I	I	I	I	7	0
Pinotti <i>et al.</i> (1980)	Brasil	308	I	I	I	Miotomia	9	3
Viard <i>et al.</i> (1980)	França	1	I	I	I	I	6	0
Corti <i>et al.</i> (1981)	Argentina	1	I	I	I	I	2	0
Chuong <i>et al.</i> (1984)	EUA	91	39	I	6,4	I	0	0
Adeyemo <i>et al.</i> (1987)	Nigéria	33	14	I	I	Miotomia	1	0
Bardini <i>et al.</i> (1990)	Itália	244	1	I	3,71	Múltiplo	1	0
Peracchia <i>et al.</i> (1991)	Itália	244	1	I	4,93	Múltiplo	1	0

continua

conclusão

Autores e ano	País	N	Masculino	Idade média	Seguimento médio	Tratamento	CEC	AE
Aggestrup <i>et al.</i> (1992)	Dinamarca	146	88	46	23,2	Miotomia	9	1
Meijssen <i>et al.</i> (1992)	Holanda	195	90	52	4,5	Dilatação endoscópica	3	0
Arber <i>et al.</i> (1993)	Israel	162	79	43	9,9	I	0	0
Sandler <i>et al.</i> (1995)	EUA	1062	561	57,3	9,3	Múltiplo	14	6
Streitz <i>et al.</i> (1995)	EUA	223	I	I	15,3	Múltiplo	3	0
Di Simone <i>et al.</i> (1996)	Itália	129	I	I	8,11	Miotomia	3	1
Herbella <i>et al.</i> (1999)	Brasil	83	42	43,2	3,33	Miotomia	2	0
Brücher <i>et al.</i> (2001)	Alemanha	124	73	49	5,6	Múltiplo	4	0
Liu <i>et al.</i> (2004)	China	176	78	32,9	I	Miotomia	3	0
Csendes <i>et al.</i> (2006)	Chile	67	31	I	15,83	Miotomia	3	0
Ruffato <i>et al.</i> (2006)	Itália	173	80	56,2	9,1	Miotomia	3	1
Henry <i>et al.</i> (2007)	Brasil	I	I	I	I	Múltiplo	20	0
Eckardt <i>et al.</i> (2008)	Alemanha	253	138	I	I	Multiplo	2	0
Zaninotto <i>et al.</i> (2008)	Itália	226	I	43	18,3	Miotomia	4	0
Leeuwenburgh <i>et al.</i> (2010)	Holanda	448	218	51	15	Dilatação endoscópica	12	3
Zendehdel <i>et al.</i> (2011)	Suécia	2896	1573	56,8	9,9	Múltiplo	14	6
Leeuwenburgh <i>et al.</i> (2013)	Holanda	331	160	51	I	Dilatação endoscópica	12	2
Gossage <i>et al.</i> (2014)	Austrália	171	I	I	I	Miotomia	2	0
Ota <i>et al.</i> (2016)	Japão	32	5	I	11.1	Miotomia	6	0

CEC: carcinoma espinocelular. AE: adenocarcinoma de esôfago. I: ignorado

### 4.3.2 Participantes

Um número cumulativo de pacientes com acalasia de 11978 pacientes foi avaliado.

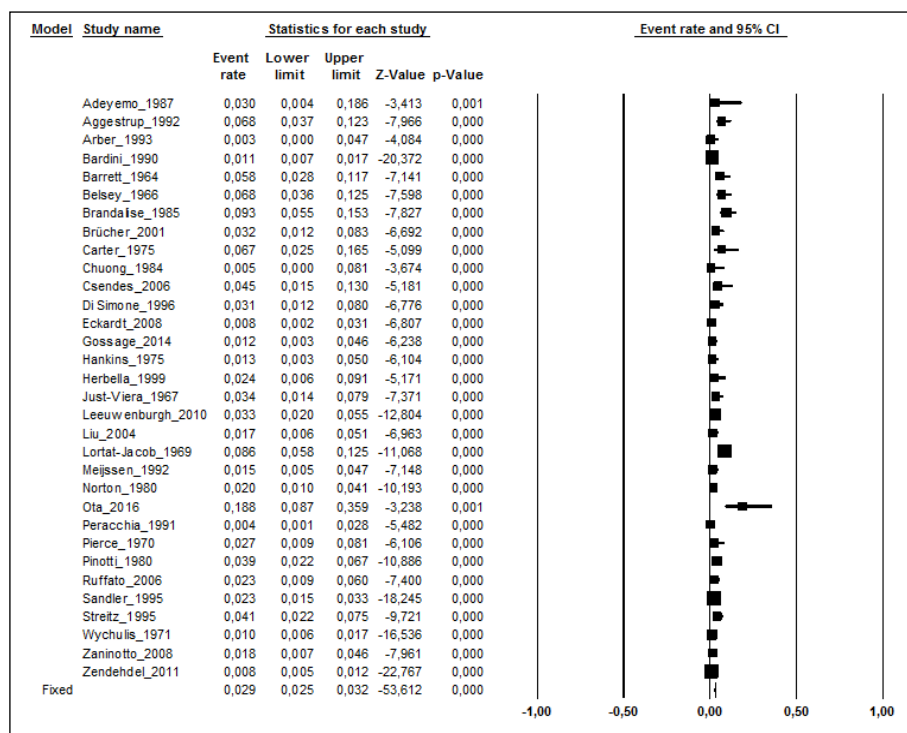
### 4.3.3 Síntese dos resultados

Os *forest plots*, ou gráficos em floresta, são a representação gráfica da metanálise. Na presente dissertação, por não haver trabalhos comparativos, foram confeccionadas *forest plots* de forma que não há linha que separe favorecimento de um método em relação ao outro.

### 4.3.4 Prevalência do carcinoma de esôfago nos estudos incluídos

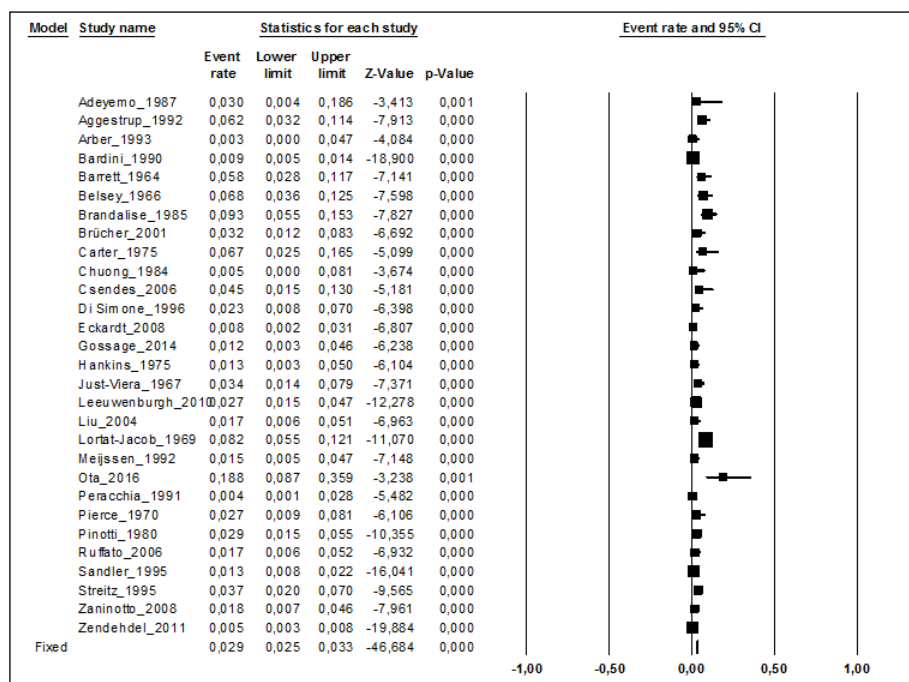
A prevalência do carcinoma de esôfago foi de 28 casos a cada 1000 pacientes com acalasia, no modelo randômico (IC 95% 2, 39; n=11899) e de 29 no modelo fixo (IC 95% 25, 32; n=11899; Gráfico 1) (Barrett, 1964; Belsey, 1966; Just-Viera *et al.*, 1967; Lortat-Jacob *et al.*, 1969; Pierce *et al.*, 1970; Wychulis *et al.*, 1971; Brandalise *et al.*, 1974; Carter e Brewer, 1975; Hankins e McLaughlin, 1975; Norton *et al.*, 1980; Pinotti *et al.*, 1980; Chuong *et al.*, 1984; Adeyemo *et al.*, 1987; Bardini *et al.*, 1990; Peracchia *et al.*, 1991; Aggestrup *et al.*, 1992; Meijssen *et al.*, 1992; Arber *et al.*, 1993; Sandler *et al.*, 1995; Streitz *et al.*, 1995; Di Simone, 1996; Herbella *et al.*, 1999; Brücher *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2004; Csendes *et al.*, 2006; Ruffato *et al.*, 2006; Eckardt *et al.*, 2008; Zaninotto *et al.*, 2008; Leeuwenburgh *et al.*, 2010; Zendejdel *et al.*, 2011; Gossage *et al.*, 2014; Ota *et al.*, 2016).

**Gráfico 1 - A prevalência de carcinoma de esôfago em pacientes com acalasia (n = 11899)**



A prevalência do CEC foi de 26 casos a cada 1000 pacientes com acalasia no modelo randômico (IC 95% 18, 39; n=10148) e 29 no modelo fixo (IC 95% 25, 33; n=10148; Gráfico 2). (Barrett, 1964; Just-Viera *et al.*, 1967; Belsey, 1966; Lortat-Jacob *et al.*, 1969; Pierce *et al.*, 1970; Brandalise *et al.*, 1974; Carter e Brewer, 1975; Hankins e McLaughlin, 1975; Norton *et al.*, 1980; Pinotti *et al.*, 1980; Chuong *et al.*, 1984; Adeyemo *et al.*, 1987; Bardini *et al.*, 1990; Peracchia *et al.*, 1991; Aggestrup *et al.*, 1992; Meijssen *et al.*, 1992; Arber *et al.*, 1993; Sandler *et al.*, 1995; Streitz *et al.*, 1995; Di Simone *et al.*, 1996; Brücher *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2004; Csendes *et al.*, 2006; Ruffato *et al.*, 2006; Eckardt *et al.*, 2008; Zaninotto *et al.*, 2008; Leeuwenburgh *et al.*, 2010; Zendeudel *et al.*, 2011; Gossage *et al.*, 2014; Ota *et al.*, 2016).

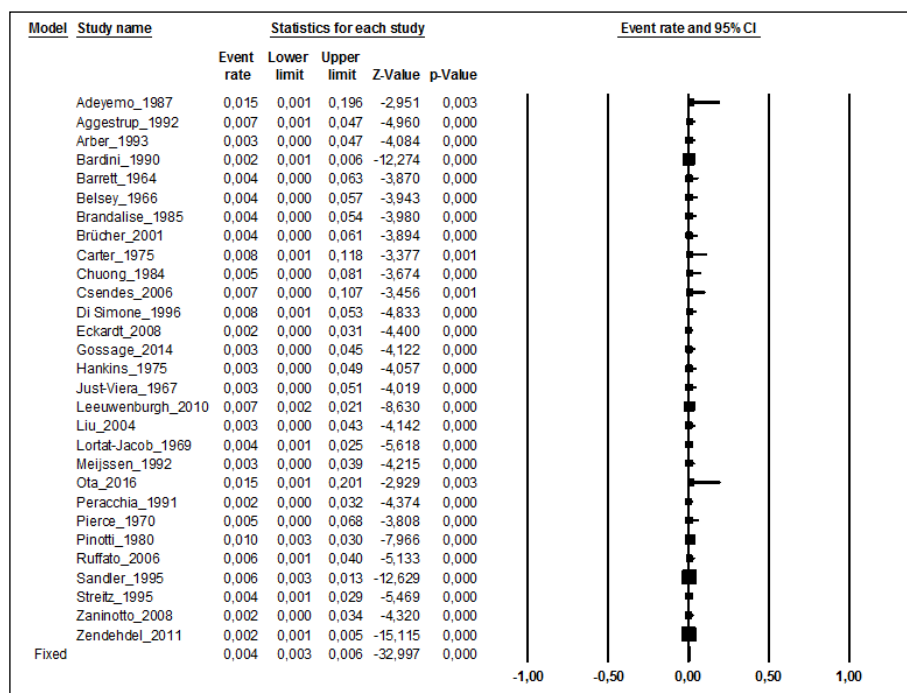
**Gráfico 2 - Prevalência de carcinoma espinocelular de esôfago em pacientes com (n = 10148)**



A prevalência de AE foi de quatro casos a cada 1000 pacientes com acalasia no modelo randômico (IC 95% 3, 6; n=10158) e quatro no modelo fixo (IC 95% 3, 6; n=10158; Gráfico 3 ) (Barrett, 1964; Belsey, 1966; Just-Viera *et al.*, 1967; Lortat-Jacob *et al.*, 1969; Pierce *et al.*, 1970; Brandalise *et al.*, 1974; Carter e Brewer, 1975; Hankins e McLaughlin, 1975; Pinotti *et al.*, 1980; Chuong *et al.*, 1984; Adeyemo *et al.*, 1987; Bardini *et al.*, 1990; Peracchia *et al.*, 1991; Aggestrup *et al.*, 1992; Meijssen *et al.*, 1992; Arber *et al.*, 1993; Sandler *et al.*, 1995; Streitz *et al.*, 1995; Di Simone *et al.*, 1996; Brücher *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2004; Csendes *et al.*, 2006; Ruffato *et al.*, 2006; Eckardt *et al.*, 2008; Zaninotto *et al.*, 2008; Leeuwenburgh *et al.*, 2010; Zendehdel *et al.*, 2011; Gossage *et al.*, 2014; Ota *et al.*, 2016).

A prevalência de carcinoma em pacientes com acalasia está sumarizada no Quadro 1.

**Gráfico 3 - Prevalência de adenocarcinoma de esôfago em pacientes com acalasia (n = 10158)**



**Quadro 1 - Prevalência do carcinoma em pacientes com acalasia**

Prevalência global*	28 casos/1000 pacientes com acalasia
Prevalência de CEC*	26 casos/1000 pacientes com acalasia
Prevalência de adenocarcinoma*	4 casos/1000 pacientes com acalasia

\*Modelo randômico; CEC: Carcinoma espinocelular

#### 4.3.4.1 Análises de subgrupos

Pacientes que apresentaram diagnóstico simultâneo de acalasia e câncer foram excluídos para garantir que acalasia não é secundária a câncer (pseudoacalasia). Nesse subgrupo, a prevalência de carcinoma foi de 21 casos a cada 1000 pacientes com acalasia (IC 95% 14, 33; n=7997) (Wychulis *et al.*, 1971; Chuong *et al.*, 1984; Adeyemo *et al.*, 1987; Peracchia *et al.*, 1991; Aggestrup *et al.*, 1992; Meijssen *et al.*, 1992; Arber *et al.*, 1993; Sandler *et al.*, 1995; Di Simone *et al.*, 1996; Herbella *et al.*,



1999; Brücher *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2004; Csendes *et al.*, 2006; Ruffato *et al.*, 2006; Eckardt *et al.*, 2008; Zaninotto *et al.*, 2008; Leeuwenburgh *et al.*, 2010; Zendejdel *et al.*, 2011; Gossage *et al.*, 2014; Ota *et al.*, 2016).

Quando considerando somente estudos com tempo de seguimento de pelo menos 5 anos, a prevalência de carcinoma foi de 25 casos a cada 1000 pacientes com acalasia (IC 95% 15, 42; n=7018) (Chuong *et al.*, 1984; Aggestrup *et al.*, 1992; Arber *et al.*, 1993; Sandler *et al.*, 1995; Di Simone *et al.*, 1996; Brücher *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2004; Csendes *et al.*, 2006; Ruffato *et al.*, 2006; Zaninotto *et al.*, 2008; Leeuwenburgh *et al.*, 2010; Zendejdel *et al.*, 2011; Ota *et al.*, 2016).

Para estudos avaliando exclusivamente resultados após dilatação endoscópica (Meijssen *et al.*, 1992; Leeuwenburgh *et al.*, 2010 ), a prevalência foi de seis casos de carcinoma a cada 1000 pacientes com acalasia (IC 95% 2, 17; n=643); para estudos avaliando exclusivamente pacientes após miotomia (Brandalise *et al.*, 1974; Pinotti *et al.*, 1980; Adeyemo *et al.*, 1987; Aggestrup *et al.*, 1992; Arber *et al.*, 1993; Di Simone *et al.*, 1996; Liu *et al.*, 2004; Csendes *et al.*, 2006; Ruffato *et al.*, 2006; Zaninotto *et al.*, 2008; Gossage *et al.*, 2014; Ota *et al.*, 2016), a prevalência foi de sete casos de carcinoma a cada 1000 pacientes com acalasia (IC 95% 4, 12; n=1721). A razão de prevalência da miotomia em relação à dilatação esofágica foi de 1,34 (IC 95% 0,34, 5,33; p=0,71).

Considerando somente a casuísticas sul-americanas (Brandalise *et al.*, 1974; Herbella *et al.*, 1999; Csendes *et al.*, 2006 ), região em que a doença de Chagas é endêmica, a prevalência do carcinoma é de 56 casos a cada 1000 pacientes com acalasia (IC 95% 25, 120; n=290). Para o restante do mundo, (Barrett, 1964; Belsey, 1966; Just-Viera *et al.*, 1967; Pierce *et al.*, 1970; Wychulis *et al.*, 1971; Carter e

Brewer, 1975; Hankins e McLaughlin, 1975; Chuong *et al.*, 1984; Adeyemo *et al.*, 1987; Bardini *et al.*, 1990; Aggestrup *et al.*, 1992; Arber *et al.*, 1993; Sandler *et al.*, 1995; Streitz *et al.*, 1995; Di Simone *et al.*, 1996; Brücher *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2004; Ruffato *et al.*, 2006; Eckardt *et al.*, 2008; Zaninotto *et al.*, 2008; Leeuwenburgh *et al.*, 2010; Zendejdel *et al.*, 2011; Gossage *et al.*, 2014) a prevalência do carcinoma foi de 26 casos a cada 1000 pacientes com acalasia (IC 95% 23, 30; n=11333). A razão de prevalência foi de 3,35 (IC 95% 2,1, 5,34; p<0,01).

#### **4.3.5 Taxa de incidência de carcinoma de esôfago em pacientes com acalasia**

Para pacientes com acalasia, o número total de paciente-ano (Norton *et al.*, 1980; Chuong *et al.*, 1984; Bardini *et al.*, 1990; Aggestrup *et al.*, 1992; Meijssen *et al.*, 1992; Sandler *et al.*, 1995; Streitz *et al.*, 1995; Brücher *et al.*, 2001; Csendes *et al.*, 2006; Zaninotto *et al.*, 2008; Leeuwenburgh *et al.*, 2010; Zendejdel *et al.*, 2011; Ota *et al.*, 2016) foi de 60547,4. Para CEC, a média de carcinoma a cada 100000 paciente-ano foi de 312,4 (DP 428,16). Para AE, a média de casos a cada 100000 paciente-ano foi de 21,23 (DP 31,6). Considerando que a incidência na população geral de CEC é de 4,3 casos/100000 paciente-ano em risco, o aumento absoluto do risco para CEC em pacientes com acalasia é de 308,1 casos/100000 paciente-ano. Considerando que a incidência de AE na população geral é de 3,2 casos/100000 paciente-ano em risco, o aumento absoluto do risco é de 18,03 casos/100000 paciente-ano (Cummings *et al.*, 2008) (Tabela 6).

**Tabela 6 - Taxa de incidência de câncer de esôfago em pacientes com acalasia**

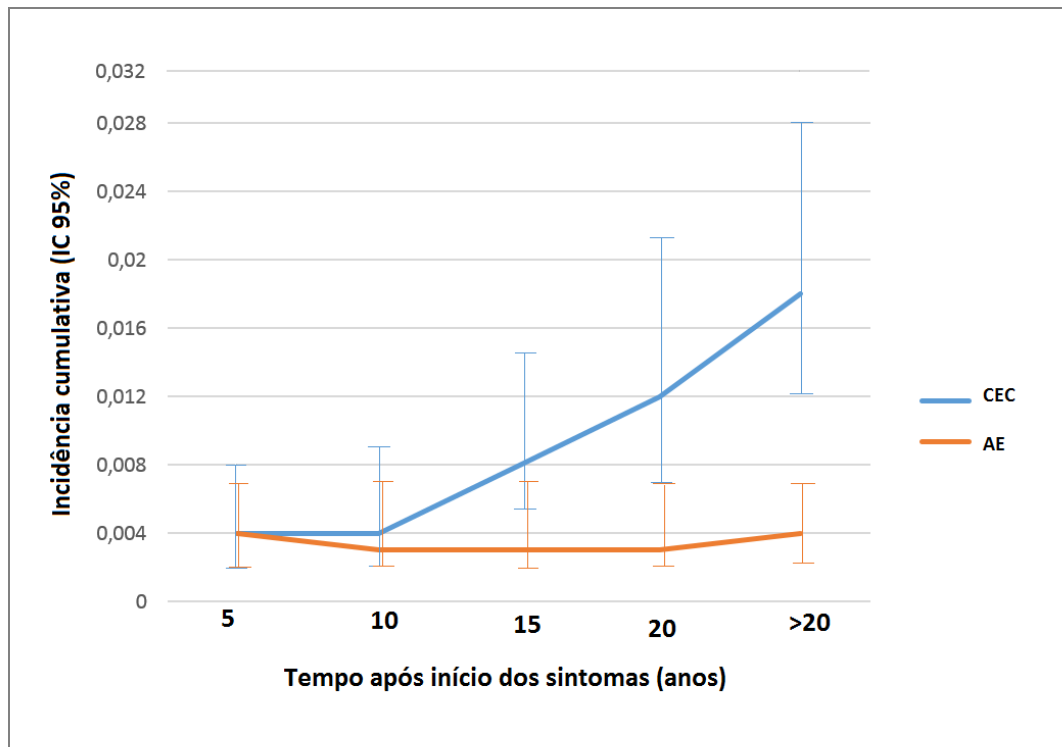
	CEC	Adenocarcinoma
Casos/100000/ano	312,4±428,16	21,23±31,6
Razão de risco*	72,65	6,63
Aumento absoluto do risco*	308,1	18,03
NNH*	325	5546

NNH: *Number needed to harm* (número necessário para causar dano). CEC: carcinoma espinocelular; AE: adenocarcinoma de esôfago; \* Considerando 4,3 casos/100000 paciente-ano em risco na população geral para CEC e 3,2 casos/100000 paciente-ano em risco para AE.

#### 4.3.6 Incidência cumulativa de carcinoma de esôfago em pacientes com acalasia

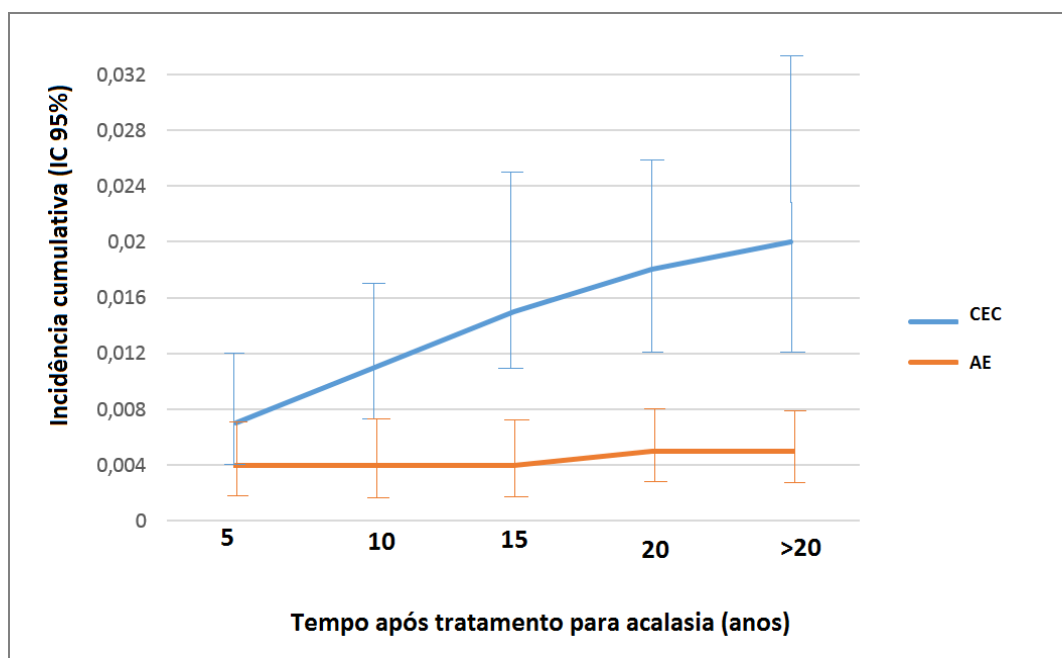
A incidência cumulativa para CEC aumenta para principalmente em casos de acalasia de longa duração, principalmente após 10 anos do início dos sintomas. Para AE, a incidência cumulativa permanece estável em torno de quatro casos a cada 1000 pacientes com acalasia ao longo dos anos (Gráficos 4 e 5) (Barrett, 1964; Belsey, 1966; Just-Viera *et al.*, 1967; Lortat-Jacob *et al.*, 1969; Pierce *et al.*, 1970; Wychulis *et al.*, 1971; Brandalise *et al.*, 1974; Carter e Brewer, 1975; Hankins e McLaughlin, 1975; Norton *et al.*, 1980; Pinotti *et al.*, 1980; Chuong *et al.*, 1984; Adeyemo *et al.*, 1987; Bardini *et al.*, 1990; Peracchia *et al.*, 1991; Aggestrup *et al.*, 1992; Meijssen *et al.*, 1992; Arber *et al.*, 1993; Sandler *et al.*, 1995; Streitz *et al.*, 1995; Di Simone *et al.*, 1996; Herbella *et al.*, 1999; Brücher *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2004; Csendes *et al.*, 2006; Ruffato *et al.*, 2006; Eckardt *et al.*, 2008; Zaninotto *et al.*, 2008; Leeuwenburgh *et al.*, 2010; Zendejdel *et al.*, 2011; Gossage *et al.*, 2014; Ota *et al.*, 2016).

**Gráfico 4 - Incidência cumulativa de carcinoma de esôfago em pacientes com acalasia, a partir do início dos sintomas**



IC: intervalo de confiança. CEC: carcinoma espinocelular. AE: adenocarcinoma de esôfago.

**Gráfico 5 - Incidência cumulativa de carcinoma de esôfago em pacientes com acalasia, após realização de miotomia ou dilatação endoscópica**



IC: intervalo de confiança. CEC: carcinoma espinocelular. AE: adenocarcinoma de esôfago.

## **5 DISCUSSÃO**

Geralmente, o diagnóstico do carcinoma de esôfago é tardio em pacientes com acalasia, uma vez que a disfagia do tumor pode ser confundida com a disfagia da acalasia (Loviscek *et al.*, 1998). Conseqüentemente, câncer associado à acalasia frequentemente é diagnosticado em estádios oncológicos avançados (Peracchia *et al.*, 1991).

O presente estudo é a primeira revisão sistemática e metanálise precisando o peso da acalasia como fator de risco para o desenvolvimento do carcinoma de esôfago. Como limitação do trabalho, os estudos incluídos não são comparativos, e portanto, futuros estudos controlados são necessários para avaliar o papel exato de cada modalidade terapêutica na transformação do risco do paciente com acalasia para desenvolvimento de carcinoma.

No presente trabalho, comparamos países sul-americanos, local onde a doença de Chagas é endêmica e frequentemente está associada aos casos de acalasia, com o restante do mundo, para avaliar a diferença de prevalência de carcinoma. Apesar de a prevalência de carcinoma em pacientes com acalasia nas casuísticas sul-americanas ser maior, pouca informação pôde ser obtida quanto à doença de Chagas propriamente dita. Futuros estudos são necessários para investigar se há maior risco para desenvolvimento do câncer de esôfago no megaesôfago Chagásico.

O desenvolvimento do câncer tende a ocorrer após anos do início dos sintomas. Assim, estudos com menos de 5 anos de seguimento tendem a subestimar

os risco para desenvolvimento de câncer. Desse modo, como limitação da presente revisão, alguns estudos apresentaram curto período de seguimento ou esta informação não foi disponibilizada. Para contornar este problema, realizou-se análise de subgrupo, incluindo somente estudos com tempo de seguimento médio maior que 5 anos. Ademais, realizou-se análise de subgrupo excluindo casos de diagnóstico sincrônico de acalasia e câncer, para evitar possíveis casos de pseudoacalasia.

Outro viés de informação do presente estudo foi que os estudos incluídos apresentam diferentes técnicas ou metodologias para tratamento da acalasia. Análises de subgrupo foram realizadas para comparar resultados pós-miotomia e pós-dilatação endoscópica. Não houve diferença significativa entre esses métodos quanto ao desenvolvimento de carcinoma de esôfago. No entanto, entre os artigos incluídos, poucos oferecem informações quanto à técnica de funduplicatura e não há descrições quanto ao desenvolvimento de esofagite no pós-operatório do tratamento proposto para acalasia.

É prudente realizar endoscopias de vigilância em pacientes com acalasia, principalmente após 10 anos do início dos sintomas, uma vez que o risco para CEC se torna muito maior. Endoscopias de vigilância também deveriam ser empregadas mesmo após miotomia ou dilatação endoscópica, uma vez que o risco para desenvolvimento do CEC aumenta progressivamente mesmo após o tratamento da acalasia, e que tais pacientes podem desenvolver DRGE após tais procedimentos. Em pacientes com acalasia, endoscopia deveria ser realizada mesmo sem sintomas exuberantes, uma vez que os sintomas obstrutivos do tumor mimetizam a disfagia da acalasia.

## **6 CONCLUSÕES**



Esta revisão sistemática e metanálise permite concluir que:

a) Acalasia é um importante fator de risco para carcinoma de esôfago, principalmente para carcinoma espinocelular, assertiva esta que pôde ser obtida por meio dos dados de taxa de incidência, incidência cumulativa e prevalência.

b) O carcinoma espinocelular pode se desenvolver décadas após o início dos sintomas da acalasia. A incidência do carcinoma espinocelular é muito maior que da população geral e tende a ser mais relevante principalmente após 10 anos do início dos sintomas. Endoscopias de rastreamento são importantes mesmo na ausência de sintomas exuberantes, uma vez que a disfagia decorrente da neoplasia pode ser mimetizada pela disfagia da acalasia.

c) A incidência cumulativa do carcinoma espinocelular cresce progressivamente mesmo após dilatação endoscópica ou miotomia. Dessa forma, o paciente com acalasia deve ter seguimento durante toda a vida, mesmo na ausência de sintomas da acalasia.


d) A incidência cumulativa do adenocarcinoma se mantém estável ao longo dos anos, menor que a incidência de carcinoma espinocelular, mas maior que da população geral.



## Anexo A - Extração dos dados

Autor_Ano	Pais de origem	N	Gênero	Idade média	Seguimento médio	Tratamento realizado	Casos com doença de Chagas
<b>CARCINOMA ESPINOCELULAR</b>							
Tempo do início dos sintomas até desenvolver câncer			Tempo para desenvolver câncer após tratamento		Total paciente-ano	Casos/paciente-ano	Casos/100000/ano
Aumento do risco			Topografia do tumor				
Sobrevida média após diagnóstico de câncer			Idade média no momento do diagnóstico de câncer		Topografia do tumor		
<b>ADENOCARCINOMA</b>							
Tempo do início dos sintomas até desenvolver câncer			Tempo para desenvolver câncer após tratamento		Total paciente-ano	Casos/paciente-ano	Casos/100000/ano
Aumento do risco			Topografia do tumor				
Sobrevida média após diagnóstico de câncer			Idade média no momento do diagnóstico de câncer		Topografia do tumor		

## Anexo B - Questionário para avaliação de vieses em séries de casos proposto pelo Joanna Briggs Institute



THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE

### JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Did the case series have complete inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was statistical analysis appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:    Include     Exclude     Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

© Joanna Briggs Institute 2016

Critical Appraisal Checklist 3  
for Case Series

## Anexo C - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



### APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 21/06/2017, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 219/17 intitulado: "DESENVOLVIMENTO DO CARCINOMA DE ESÔFAGO NOS PACIENTES COM ACALASIA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE." apresentado pelo Departamento de GASTROENTEROLOGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Rubens A A Sallum

Pesquisador (a) Executante: Francisco Tustumi

CEP-FMUSP, 21 de Junho de 2017.

Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira  
Coordenador  
Comitê de Ética em Pesquisa

## **8 REFERÊNCIAS**

Adeyemo AO, Lawal O, Ojelade A. Achalasia of the esophagus: reflections upon a clinical study of 33 cases. *J Natl Med Assoc.* 1987 ;79(1):65-71.

Aggestrup S, Holm JC, Sorensen HR. Does achalasia predispose to cancer of the esophagus? *Chest.* 1992;102(4):1013-6.

Arber N, Grossman A, Lurie B, Hoffman M, Rubinstein A, Lilos P, Rozen P, Gilat T. Epidemiology of achalasia in central Israel. Rarity of esophageal cancer. *Dig Dis Sci.* 1993;38(10):1920-5.

Aromataris E, Munn Z, editores. *Joanna Briggs Institute reviewer's manual* [internet]. The Joanna Briggs Institute; 2017. [citado 2018 fev 28]. Disponível em: <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>

Bardini R, Segalin A, Bonavina L, Anselmino M, Ruol A, Baessato M, Peracchia A. Cancer in megaesophagus: our experience. *Ann Ital Chir.* 1990;61(3):249-52.

Barrett NR. Achalasia of The Cardia: Reflections upon a clinical study of over 100 cases. *Br Med J.* 1964;1(5391):1135-40.

Belsey R. Functional disease of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1966;52(2):164-88.

Bogovski P, Bogovski S. Animal Species in which N nitroso compounds induce cancer. *Int J Cancer*. 1981;27(4):471-4.

Brandalise NA, Leonardi LS, Della Torre CA, Morisot P. Esophageal carcinoma in chagasic mega-esophagus after Merendino's operation. *Rev Paul Med*. 1974;83(4):169-72.

Brücher BL, Stein HJ, Bartels H, Feussner H, Siewert JR. Achalasia and esophageal cancer incidence, prevalence, and prognosis. *World J Surg*. 2001;25(6):745-9.

Camara-Lopes LH. Carcinoma of the esophagus as a complication of megaesophagus. An analysis of seven cases. *Am J Dig Dis*. 1961;6:742-56.

Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstätter M, Lin F, Ciofica R. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2009;249(1):45-57.

Carter R, Brewer LA 3rd. Achalasia and esophageal carcinoma. Studies in early diagnosis for improved surgical management. *Am J Surg*. 1975;130(2):114-20.

Chino O, Kijima H, Shimada H, Nishi T, Tanaka H, Oshiba G, Kise Y, Kajiwara H, Tsuchida T, Tanaka M, Tajima T, Makuuchi H. Clinicopathological studies of esophageal carcinoma in achalasia: analyses of carcinogenesis using histological and immunohistochemical procedures. *Anticancer Res*. 2000;20(5C):3717-22.

Chuong JJ, DuBovik S, McCallum RW. Achalasia as a risk factor for esophageal carcinoma. A reappraisal. *Dig Dis Sci*. 1984;29(12):1105-8.



Corti RE, Outeda JL, Nicolino D, Feldman R, Copello AA, Capizzano H. Achalasia and esophageal cancer. *Pren Méd Argent*, 1981;68:261.

Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, Korn O, Csendes P, Henríquez A. Very late results of esophagomyotomy for patients with achalasia: clinical, endoscopic, histologic, manometric, and acid reflux studies in 67 patients for a mean follow-up of 190 months. *Ann Surg*. 2006;243(2):196-203.

Cummings LC, Cooper GS. Descriptive epidemiology of esophageal carcinoma in the Ohio Cancer Registry. *Cancer Detect Prev*. 2008;32(1):87-92.

Di Simone MP, Felice V, D'Errico A, Bassi F, D'Ovidio F, Brusori S, Mattioli S. Onset timing of delayed complications and criteria of follow-up after operation for esophageal achalasia. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(4):1106-10.

Eckardt VF, Hoischen T, Bernhard G. Life expectancy, complications, and causes of death in patients with achalasia: results of a 33-year follow-up investigation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(10):956-60.

Francis DL, Katzka DA. Achalasia: update on the disease and its treatment. *Gastroenterology*. 2010;139(2):369-74.

Glatz SM, Richardson JD. Esophagectomy for end stage achalasia. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(9):1134-7.

Gossage JA, Devitt PG, Watson DI, Myers JC, Jamieson GG, Thompson SK. Surveillance endoscopy at five or more years after cardiomyotomy for achalasia. *Ann Surg*. 2014;259(3):464-8.

- Grosdidier J, Boissel P, Lassalle C, Baudesson D, Bigard M, Bas M. Megaesophagus and cancer — Report of 8 cases. *Acta Endosc.* 1977;7(4):299-311.
- Hankins JR, McLaughlin JS. The association of carcinoma of the esophagus with achalasia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;69(3):355-60.
- Henry MA, Lerco MM, Oliveira WK. Esophageal cancer in patient with chagasic megaesophagus. *Arq Gastroenterol.* 2007;44(2):151-5.
- Herbella FA, Del Grande JC, Lourenço LG, Mansur NS, Haddad CM. Late results of Heller operation and fundoplication for the treatment of the megaesophagus: analysis of 83 cases. *Rev Assoc Med Bras.* 1999;45(4):317-22.
- Jaccottet H, Cruchaud S. Megaesophagus and secondary cancers. *Rev Med Suisse Romande.* 1956;76(12):1153-61.
- Jimenez AV, Perez-Olivares P, Atienza M, Muro J, Vasquez JO. Achalasia and carcinoma of esophagus. *Rev Clin Esp.* 1979;154(5):197-202.
- Just-Viera JO, Morris JD, Haight C. Achalasia and esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 1967;3(6):526-38.
- Leeuwenburgh I, Scholten P, Alderliesten J, Tilanus HW, Looman CW, Steijerberg EW, Kuipers EJ. Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(10):2144-9.
- Leeuwenburgh I, Scholten P, Caljé TJ, Vaessen RJ, Tilanus HW, Hansen BE, Kuipers EJ. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma are common after treatment for achalasia. *Dig Dis Sci.* 2013;58(1):244-52.

- Liu JF, Zhang J, Tian ZQ, Wang QZ, Li BQ, Wang FS, Cao FM, Zhang YF, Li Y, Fan Z, Han JJ, Liu H. Long-term outcome of esophageal myotomy for achalasia. *World J Gastroenterol*. 2004;10(2):287-91.
- Lortat-Jacob JL, Richard CA, Fekete F, Testart J. Cardiospasm and esophageal carcinoma: report of 24 cases. *Surgery*. 1969;66(6):969-75.
- Loviscek LF, Cenoz MC, Badaloni AE, Agarinakazato O. Early cancer in achalasia. *Dis Esophagus*. 1998;11(4):239-47.
- Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop*. 2014;130:167-74.
- Meijssen MA, Tilanus HW, van Blankenstein M, Hop WC, Ong GL. Achalasia complicated by oesophageal squamous cell carcinoma: a prospective study in 195 patients. *Gut*. 1992;33(2):155-8.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1.
- Moonen A, Annese V, Belmans A, Bredenoord AJ, Bruley des Varannes S, Costantini M, Dousset B, Elizalde JJ, Fumagalli U, Gaudric M, Merla A, Smout AJ, Tack J, Zaninotto G, Busch OR, Boeckxstaens GE. Long-term results of the European achalasia trial: a multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy. *Gut*. 2016;65(5):732-9.

Norton GA, Postlethwait RW, Thompson WM. Esophageal carcinoma: a survey of populations at risk. *South Med J*. 1980;73(1):25-7.

Ota M, Narumiya K, Kudo K, Yagawa Y, Maeda S, Osugi H, Yamamoto M. Incidence of esophageal carcinomas after surgery for achalasia: usefulness of long-term and periodic follow-up. *Am J Case Rep*. 2016;17:845-9.

Pajecki D, Zilberstein B, Ceconello I, Dos Santos MA, Yagi OK, Gama-Rodrigues JJ. Larger amounts of nitrite and nitrate-reducing bacteria in megaesophagus of Chagas' disease than in controls. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(2):199-203.

Peracchia A, Segalin A, Bardini R, Ruol A, Bonavina L, Baessato M. Esophageal carcinoma and achalasia: prevalence, incidence and results of treatment. *Hepatogastroenterology*. 1991;38(6):514-6.

Pierce WS, MacVaugh H 3rd, Johnson J. Carcinoma of the esophagus arising in patients with achalasia of the cardia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1970;59(3):335-9.

Pinotti HW, Ceconello I, da Rocha JM, Zilberstein B. Resection for achalasia of the esophagus. *Hepatogastroenterology*. 1991 Dec;38(6):470-3.

Pinotti HW, Pollara WM, Gemperli R, Raia AA. The problem of cancer in megaesophagus. *AMB Rev Assoc Med Bras*. 1980;26(11):379-81.

Pinotti HW, Zilberstein B, Ceconello I, Pollara WM, Domene CE, Oliveira MA. Atlas de cirurgia do esôfago. São Paulo: Kronos; 1983.

Preussmann R. I.1 Public health significance of environmental N-nitroso compounds. *IARC Sci Publ*. 1983;(45):3-17.

Ribet M, Laget JP. Cancer on megaesophagus. *Chirurgie*. 1972a;98(10):632-7.

Ribet M, Laget JP. Cancer on megaesophagus. *Lille Med*. 1972b;17(7):1005-6.

Richter, JE. Current developments in the management of acid-related GI disorders. The european experience of achalasia treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;2(5): 319-21.

Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 30-662.

Ruffato A, Mattioli S, Lugaresi ML, D'Ovidio F, Antonacci F, Di Simone MP. Long-term results after Heller-Dor operation for oesophageal achalasia. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29(6):914-9.

Rychetnik L, Hawe P, Waters E, Barratt A, Frommer M. A glossary for evidence based public health. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(7):538-45.

Sandler R S, Nyre´n O, Ekbohm A, Eisen G M, Yuen J, Josefsson S. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA*. 1995;274:1359-62.

Schlottmann F, Herbella F, Allaix ME, Patti MG. Modern management of esophageal achalasia: from pathophysiology to treatment. *Curr Probl Surg*. 2018;55(1):10-37.

Streitz JM Jr, Ellis FH Jr, Gibb SP, Heatley GM. Achalasia and squamous cell carcinoma of the esophagus: analysis of 241 patients. *Ann Thorac Surg*. 1995;59(6):1604-9.

The National Cancer Institute. *Surveillance, epidemiology and end results program. Cancer stat facts: esophageal cancer* [internet]. 2018b. [citado 2018 fev 28]. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>.

The National Cancer Institute. *The National Cancer Institute dictionary of cancer terms. Risk ratio* [internet]. 2018c [citado 2018 fev 28]. .. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/risk-ratio>.

The National Cancer Institute. *The National Cancer Institute dictionary of cancer terms. Mean survival* [internet]. 2018d [citado 2018 fev 28]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/mean-survival>.

The National Cancer Institute. *The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program* [internet]. 2018a [citado 2018 fev 28]. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/>.

Thompson ML, Myers JE, Kriebel D. Prevalence odds ratio or prevalence ratio in the analysis of cross sectional data: what is to be done? *Occup Environ Med.* 1998;55(4):272-7.

Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.

Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, Uema RH, Salum RA, Ribeiro-Junior U, Ceconello I. Prognostic factors and survival analysis in esophageal carcinoma. *Arq Bras Cir Dig.* 2016b;29(3):138-141.

Tustumi F, Takeda FR, Kimura CM, Sallum RA, Ribeiro U Junior, Cecconello I. Esophageal carcinoma: is squamous cell carcinoma different disease compared to adenocarcinoma? A transversal study in a quaternary high volume hospital in Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2016a;53(1):44-8.

Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(8):1238-49.

Vaezi MF. Achalasia: diagnosis and management. *Semin Gastrointest Dis.* 1999;10(3):103-12.

Viard H, Favre JP, Paupert A, Barault JF, Cayot M. Megaesophagus and cancer. Report of six cases. Plea for early Heller's procedure and careful post-operative follow-up (author's transl). *Ann Chir.* 1980;34(2):81-6.

Wychulis AR, Woolam GL, Andersen HA, Ellis FH Jr. Achalasia and carcinoma of the esophagus. *JAMA.* 1971;215(10):1638-41.

Youn YH, Minami H, Chiu PW, Park H. Peroral Endoscopic Myotomy for treating achalasia and esophageal motility disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(1):14-24.

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.

Zendehdel K, Nyren O, Edberg A, Ye W. Risk of esophageal adenocarcinoma in achalasia patients, a retrospective cohort study in Sweden. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(1):57-61.