

FAHESP- FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ

IESVAP- INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA

**PERSPECTIVAS E DESAFIOS ASSOCIADOS AS ANOMALIAS CONGÊNITAS
ESOFÁGICAS: ÊNFASE NA ATRESIA E NA FÍSTULA TRAQUEOESOFÁGICA
RECORRENTE**

LUANNA MARTINS RAMOS

VIVIANE DE BRITO BEZERRA

PARNAIBA-PI

2023

**PERSPECTIVAS E DESAFIOS ASSOCIADOS AS ANOMALIAS CONGÊNITAS
ESOFÁGICAS: ÊNFASE NA ATRESIA E NA FÍSTULA TRAQUEOESOFÁGICA
RECORRENTE**

LUANNA MARTINS RAMOS

VIVIANE DE BRITO BEZERRA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof./Dr. Luan Kelves Miranda de Souza

PARNAIBA-PI

2023

**PERSPECTIVAS E DESAFIOS ASSOCIADOS AS ANOMALIAS CONGÊNITAS
ESOFÁGICAS: ÊNFASE NA ATRESIA E NA FÍSTULA TRAQUEOESOFÁGICA
RECORRENTE**

LUANNA MARTINS RAMOS
VIVIANE DE BRITO BEZERRA

Aprovado em ____ de _____ de 2023

BANCA EXAMINADORA

ORIENTADOR - Prof./Dr. Luan Kelves Miranda de Souza

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de
Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

CONVIDADA – Dr(a). Yndri frota Farias Marques

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de
Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

CONVIDADA - Dr(a) Maria Carolina Oliveira Azevedo

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de
Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

**PERSPECTIVAS E DESAFIOS ASSOCIADOS AS ANOMALIAS CONGÊNITAS
ESOFÁGICAS: ÊNFASE NA ATRESIA E NA FÍSTULA TRAQUEOESOFÁGICA
RECORRENTE**

**PERSPECTIVES AND CHALLENGES ASSOCIATED WITH CONGENITAL
ESOPHAGEAL ABNORMALITIES: EMPHASIS ON ATRESIA AND RECURRENT
TRACHEOESOPHAGEAL FISTULA**

**PERSPECTIVAS Y DESAFÍOS ASOCIADOS CON LAS ANOMALÍAS
CONGÉNITAS DEL ESÓFAGO: ÉNFAISIS EN LA ATRESIA Y LA FÍSTULA
TRAQUEOESOFÁGICA RECORRENTE**

LUANNA MARTINS RAMOS¹; VIVIANE DE BRITO BEZERRA¹; LUAN KELVES
MIRANDA DE SOUZA^{2*}

¹Discente do Curso de Medicina – FAHESP/IESVAP

²Docente do Curso de Medicina – FAHESP/IESVAP

* Autor correspondente: luan.souza@iesvap.edu.br

RESUMO

A atresia esofágica (AE) engloba um grupo de anomalias congênitas compreendendo uma interrupção da continuidade do esôfago combinado com ou sem comunicação persistente com a traqueia, isso significa que as duas extremidades do esôfago não se uniram ou estão separados por um estreitamento acentuado, apesar dos avanços cirúrgicos a taxa de mortalidade ainda é elevada, uma vez que muitos pacientes com AE tem um curso médico complicado, com elevada morbidade e mortalidade mesmo com os excelentes avanços no tratamento cirúrgico e neonatal. Com isso, o objetivo do referido projeto é realizar uma revisão sistemática sobre atresia esofágica e complicações cirúrgicas, principalmente as fístula traqueoesofágicas (FTE) recorrentes. Para isso, será realizada uma revisão sistemática da literatura, a partir do levantamento de artigos científicos encontrados nas principais plataformas de busca de artigos científicos: *ScienceDirect*, *PubMed*, *SciELO* e

BIREME, no período de 2018 a 2023, foram estabelecido critérios de inclusão e exclusão, definição das informações e estudos clínicos a serem incluídos no presente estudo. Resultados esperados: Sabe-se que, as fístulas recorrentes são provavelmente oriundas de um vazamento anastomótico formando um abscesso localizado, que encontra na traqueia, na linha de sutura, o ponto de menor resistência. Da mesma forma, o tratamento de estenoses esofágicas, por dilatações com *bougie* ou balão, pode levar a vazamentos esofágicos que predispõem a subsequente FTE recorrente ou fístula adquirida pós-operatória se o paciente originalmente tiver AE isolada. O diagnóstico de FTE recorrente é muitas vezes complicado e de fato, pode ser adiado por vários anos. Normalmente, sua apresentação clínica inclui tosse persistente (como resultado da aspiração de saliva), asfixia durante a alimentação, pneumonia, e, finalmente, doença pulmonar crônica. Todos esses sintomas são comuns em pacientes com AE/FTE devido à frequente associação com distúrbios de deglutição e doenças do refluxo gastroesofágico. Portanto, a realização do referido projeto pode ser justificada pela necessidade de uma abordagem mais abrangente e personalizada para os casos de FTE pós-operatório, enfatizando que todos os sintomas e complicações devem ser analisados de forma individualizada, para que a escolha da estratégia de tratamento seja a mais benéfica possível para o paciente.

Palavras - chave: atresia esofágica, fístulas recorrentes, traqueoesofágicas, anomalias.

ABSTRACT

Esophageal atresia (EA) encompasses a group of congenital anomalies comprising an interruption in the continuity of the esophagus combined with or without persistent communication with the trachea, this means that the two ends of the esophagus have not joined or are separated by a marked narrowing, despite the surgical advances, the mortality rate is still high, since many patients with AE have a complicated medical course, with high morbidity and mortality even with excellent advances in surgical and neonatal treatment. Thus, the objective of this project is to carry out a systematic review on esophageal atresia and surgical complications, especially recurrent tracheoesophageal fistulas (TEF). For this, a systematic review of the literature will be carried out, based on the survey of scientific articles found in the main search platforms for scientific articles: ScienceDirect, PubMed, SciELO and BIREME, from 2018 to 2023, criteria will be established of inclusion and exclusion, definition of information and clinical studies to be included in the present study. Expected results: It is known that recurrent fistulas are probably originated from an anastomotic leak forming a localized abscess, which is in the trachea, at the suture line, the point of least resistance. Likewise, treatment of esophageal strictures by bougie or balloon dilatations can

lead to esophageal leaks that predispose to subsequent recurrent TEF or postoperative acquired fistula if the patient originally had isolated LA. The diagnosis of recurrent TEF is often complicated and, in fact, can be delayed for several years. Typically, its clinical presentation includes persistent cough (as a result of aspiration of saliva), asphyxia during feeding, pneumonia, and, finally, chronic lung disease. All these symptoms are common in patients with AE/TEF due to the frequent association with swallowing disorders and gastroesophageal reflux disease. Therefore, carrying out this project can be justified by the need for a more comprehensive and personalized approach to cases of postoperative TEF, emphasizing that all symptoms and complications must be analyzed individually, so that the choice of treatment strategy be as beneficial as possible to the patient.

Keywords: esophageal atresia, recurrent fistulas, tracheoesophageal, anomalies.

RESUMEN

La atresia esofágica (EA) engloba un grupo de anomalías congénitas que consisten en una interrupción en la continuidad del esófago combinada con o sin comunicación persistente con la tráquea, esto significa que los dos extremos del esófago no se han unido o están separados por un marcado estrechamiento, a pesar de los avances quirúrgicos la tasa de mortalidad sigue siendo alta, ya que muchos pacientes con EA tienen un curso médico complicado, con alta morbilidad y mortalidad aún con los excelentes avances en el tratamiento quirúrgico y neonatal. Por tanto, el objetivo de este proyecto es realizar una revisión sistemática de la atresia esofágica y de las complicaciones quirúrgicas, especialmente de la fístula traqueo-esofágica (FTE) recurrente. Para ello se realizará una revisión sistemática de la literatura, a partir del levantamiento de artículos científicos encontrados en las principales plataformas de búsqueda de artículos científicos: ScienceDirect, PubMed, SciELO y BIREME, desde de 2018 a 2023, se establecerán criterios de inclusión. y exclusión, definición de información y estudios clínicos a incluir en el presente estudio. Resultados esperados: Se sabe que las fístulas recurrentes probablemente se originan por una fuga anastomótica formando un absceso localizado, que encuentra el punto de menor resistencia en la tráquea, en la línea de sutura. Asimismo, el tratamiento de las estenosis esofágicas mediante dilataciones con bougie o con balón puede provocar fugas esofágicas que predisponen a FTE recurrente posterior o fístula adquirida posoperatoria si el paciente originalmente tenía un EA aislado. El diagnóstico de FTE recurrente a menudo es complicado y, de hecho, puede

retrasarse varios años. Su presentación clínica suele incluir tos persistente (como consecuencia de la aspiración de saliva), atragantamiento durante la alimentación, neumonía y, por último, enfermedad pulmonar crónica. Todos estos síntomas son comunes en pacientes con EA/ETF debido a su frecuente asociación con trastornos de la deglución y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Por tanto, la realización de este proyecto puede justificarse por la necesidad de un abordaje más integral y personalizado de los casos de FTE postoperatoria, haciendo hincapié en que todos los síntomas y complicaciones deben ser analizados individualmente, para que la elección de la estrategia de tratamiento sea lo más beneficiosa posible para el paciente.

Palabras clave: atresia esofágica, fístulas recurrentes, anomalías traqueoesofágicas.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o termo anomalia congênita está associado a defeitos morfológicos, funcionais, bioquímicos ou moleculares que possa se desenvolver na embriogênese, desde a concepção até o nascimento, podendo ser detectado *a priori* ou não. Sabe-se que, cerca de 3 milhões de recém-nascidos por ano, podem apresentar malformações congênitas (SMITH, 1975; WHO, 1985; CLAUSNITZER et al., 2020).

Dentre essas anomalias, a atresia esofágica (AE), com ou sem fístula traqueoesofágica, tornou-se uma doença incidente em todo o mundo. A mesma apresenta envolvimento do esôfago e da traqueia, sendo descrita pela primeira vez por Durston em 1670. Além disso, pode-se inferir que existem múltiplas anomalias congênitas que podem ocorrer juntamente com a atresia esofágica/fístula traqueoesofágica. Por conta disso, tem sido relatado que aproximadamente 50% das crianças com atresia de esôfago possui outra anomalia congênita associada. Ademais, essas associações podem ser de natureza sindrômica ou não sindrômica (DURSTON, 1970; KLUTH, 1976; WANG et al., 2017; LEE; MEEKER, 2018).

Dessa forma, a atresia esofágica engloba um conjunto de anomalias congênitas que possuem como característica uma interrupção da continuidade do esôfago, com comunicação ou não com a traqueia. Isso significa que as duas extremidades do

esôfago não se uniram ou estão separados por um estreitamento acentuado. No entanto, a maioria dos casos de AE apresenta um envolvimento do esôfago e da traqueia, denominada fístula traqueoesofágica (FTE). Por conta da gravidade dessa condição, existe a necessidade de uma intervenção cirúrgica imediata logo após o nascimento, (CLAUSSNITZER et al., 2020; ZIMMER, 2019; TAN TANNY, 2021).

No entanto, a etiologia da AE não é muito bem definida, podendo ser classificada como de causa multifatorial ou esporádica. Relatos científicos sugerem que defeitos na expressão do “*gene sonic hedgehog*” pode ser um fator determinante para a presença dessa condição. Além disso, sabe-se que a incidência é de duas a três vezes mais frequente em gêmeos, corroborando assim com uma possível predisposição genética (ROHANIZADEGAN et al., 2020; GEHLEN et al., 2022; DINGEMANN et al., 2020).

Nesse contexto, a intervenção cirúrgica precoce se faz necessária, principalmente pela falta de continuidade do trato gastrointestinal superior, que muitas vezes pode ser acompanhado de uma conexão persistente, ou fístula, entre a traqueia e o esôfago, causando regurgitação, tosse e asfixia. Além disso, dependendo do subtipo de atresia e sua localização, assim como a presença de uma fístula, pode facilitar que os alimentos, a saliva ou o conteúdo ácido do estômago passem por esse orifício. Induzindo assim severos problemas respiratórios, pneumonia por aspiração ou até mesmo obstrução aguda do trato respiratório superior. O que pode gerar, de forma subsequente, uma possível parada respiratória (ZIMMER et al., 2019; COMELLA et al., 2021; GAOL; FIRMANSYAH; ANITA, 2021).

O quadro clínico dos recém-nascidos com AE é bem característico, pode variar desde salivagem excessiva e aerada, tosse persistente, regurgitação após as mamadas, crises de cianose e até mesmo crise de insuficiência respiratória aguda. O abdome pode estar distendido, nos casos em que existem uma fístula traqueoesofágica distal, ou escavado. A confirmação do diagnóstico de AE pode ser feita através de exame radiológico simples tóracoabdominal com a observação da presença de coto esofágico atrésico e presença ou não de ar no intestino, confirmando a existência de uma possível fístula distal (STRINGER et al., 1995; IWANÍCZAK et al., 2016; BESENDÖRFER et al., 2021).

Nas últimas décadas, as taxas de sobrevivência foram de até 95% em países desenvolvidos e de 85 a 90% em países em desenvolvimento, entretanto a taxa de mortalidade ainda é considerada elevada (QUIROZ et al., 2022; LAZOW et al., 2020; BESENDÖRFER et al., 2021). Portanto, a realização do referido projeto pode ser justificada pela necessidade de uma abordagem mais abrangente e personalizada para os casos de FTE pós-operatório, enfatizando que todos os sintomas e complicações devem ser analisados de forma individualizada, para que a escolha da estratégia de tratamento seja a mais benéfica possível para o paciente.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com abordagem qualitativa, com a realização de interpretação e análise de elementos obtidos a partir de publicações existentes na literatura científica. Para isso, se fez necessário o levantamento de hipóteses e a elaboração da pergunta norteadora. As etapas que foram realizadas a nível metodológico seguem abaixo (Figura1).

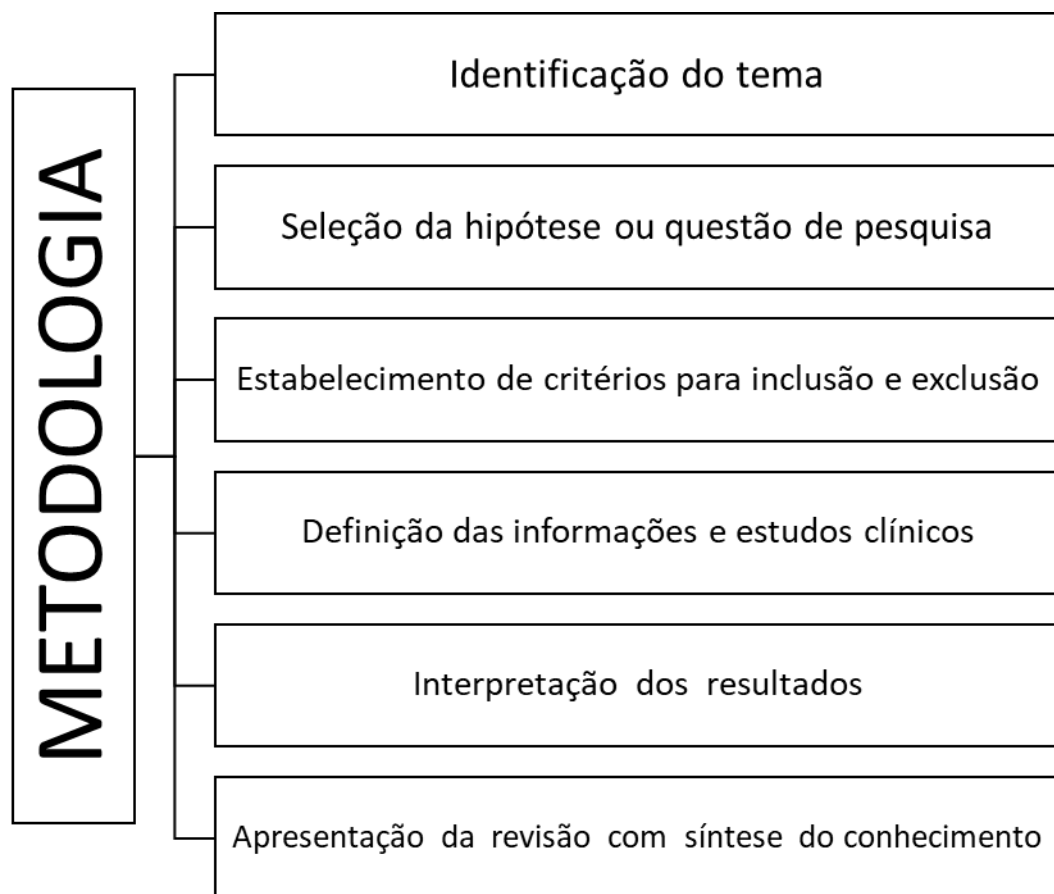


Figura 1: Fluxograma utilizado para a construção das etapas metodológicas.

1ª Etapa: Identificação do tema e seleção da questão pesquisa

Primeiro, definiu-se o tema para dar início a elaboração da revisão integrativa e seguir para as etapas subsequentes do estudo, para isso foi utilizada como base a pergunta norteadora “Quais as perspectivas e desafios associados as anomalias congênitas esofágicas, tendo como ênfase a atresia e a fístula traqueoesofágica recorrente? (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

2ª Etapa: Critérios para seleção da amostra

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura, a partir do levantamento de artigos científicos encontrados nas principais plataformas de busca de artigos científicos: *ScienceDirect*, *PubMed*, *SciELO* e *BIREME*, no período de 2018 a 2023. A partir disso, foram estabelecido os critérios de inclusão e exclusão, definição das informações e estudos clínicos que foram incluídos no presente estudo.

Foram usados termos presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), são eles: Atresia esofágica, Fístulas traqueoesofágicas, Fístulas recorrentes, em português e inglês junto ao operador *Booleano "and"* em todas as bases, eventualmente associando-se os termos com o uso de aspas ("""). Tendo em vista a necessidade de realizar uma busca mais ampla, tais palavras-chave e o operador *Booleano* foram sempre utilizados no campo de busca relacionado ao resumo. Esses descritores foram combinados com intuito de encontrar o maior número possível de publicações adequadas para a referida revisão.

3ª Etapa: Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados

Para a busca dos artigos foram utilizados os seguintes limitadores de pesquisa: *free full text*, *5 years*, *humans*, para especificar os resultados e assim coletar informações pertinentes para fundamentação do referido tema. Assim, na primeira pesquisa foram encontrados 888 artigos, após aplicar os filtros na Busca II, a pesquisa retornou 47 artigos e desses foram selecionados 11 artigos para a confecção da presente revisão. Na base de dados SCIELO, foram encontrados, a partir dos critérios da Busca II, 9 artigos, no entanto nenhum se encaixou nos critérios de inclusão definidos nas outras bases de dados. Após a seleção realizou-se a leitura minuciosa dos títulos, palavras-chave e resumos de todas as publicações resultantes da averiguação feita pela estratégia de busca com o objetivo de analisar os textos adequados aos critérios de inclusão e filtros previamente estabelecidos.

4ª Etapa: Análise e interpretação de resultados

Os artigos foram analisados e discutidos para assim extrair todas as informações consideradas pertinentes a pesquisa. Todos os questionamentos e proposições foram levantados para a redação do trabalho científico, levando em consideração a sedimentação do conhecimento.

5ª Etapa: Apresentação da síntese do conhecimento

Foi estabelecida a síntese dos resultados através da análise do material científico, bem como a partir da avaliação dos resultados e conclusões retiradas dos artigos selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos (Tabela 1) demonstraram que, as fístulas recorrentes são provavelmente oriundas de um vazamento anastomótico formando um abscesso localizado, que encontra na traqueia, na linha de sutura, o ponto de menor resistência. Da mesma forma, o tratamento de estenoses esofágicas, por dilatações com balão, pode levar a vazamentos esofágicos que predisõem a subsequente FTE recorrente ou fístula adquirida pós-operatória se o paciente originalmente tiver AE isolada. O diagnóstico de FTE recorrente é muitas vezes complicado e de fato, pode ser adiado por vários anos. Normalmente, sua apresentação clínica inclui tosse persistente (como resultado da aspiração de saliva), asfixia durante a alimentação, pneumonia, e, finalmente, doença pulmonar crônica. Todos esses sintomas são comuns em pacientes com AE/FTE devido à frequente associação com distúrbios de deglutição e doenças do refluxo gastroesofágico (ZANG et al.,2021).

Autores	Título	Ano de publicação	Tipo de Estudo
ZHANG, Minzhong et al.	The multidisciplinary management of recurrent tracheoesophageal fistula after esophageal atresia: Experience with 135 cases from a tertiary center.	2021	Estudo observacional retrospectivo
HUA, Kaiyun et al., 2020.	Thoracoscopic surgery for recurrent tracheoesophageal fistula after esophageal atresia	2020	Estudo observacional retrospectivo

	repair.		
BOYBEYI TÜRER, Ö.; TANYEL, F, C.; SOYER	Acquired Tracheoesophageal Fistula After Esophageal Atresia Repair	2020	Estudo observacional retrospectivo
YANG, S et al.	Risk factors for recurrent tracheoesophageal fistula after Gross type C esophageal atresia repair.	2021	Estudo observacional retrospectivo
LEE, S.; MEEKER, T. M	Basic knowledge of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia.	2018	Revisão
MORINI, F.; CONFORTI, A.; BAGOLAN, P.	Perioperative complications of esophageal atresia.	2018	Estudo observacional retrospectivo
DU, J. et al.	The repair of esophageal atresia and major complications—a systematic review and our experience in dealing with the tracheoesophageal fistula.	2019	Revisão
TAKAHASHI, N et	Post-esophageal atresia repair double acquired tracheoesophageal fistulas treated successfully by gastric transposition: a case report.	2020	Case report
HUANG, Jin-Xi et al.	Risk factors for anastomotic	2021	Estudo observacional retrospectivo

	complications after one-stage anastomosis for oesophageal atresia. Journal of Cardiothoracic Surgery		
YANG, S et al.	Risk factors for recurrent tracheoesophageal fistula after Gross type C esophageal atresia repair.	2021	Estudo observacional restrospectivo
ZIMMER, J et al.	State of play: eight decades of surgery for esophageal atresia.	2019	Estudo observacional restrospectivo

Com isso, sabe-se que, durante o processo embrionário, o esôfago, a traqueia e os brônquios derivam de um tubo comum chamado intestino anterior. Entre 28 e 37 dias após a fertilização (entre 3 a 4 semanas), o intestino anterior se separa em um componente respiratório e um esofágico. Isso acontece quando o divertículo respiratório, que é o broto pulmonar, surge na parede ventral do intestino anterior, na borda com o intestino anterior faríngeo. Com isso, o divertículo respiratório é separado pelo septo traqueoesofágico da parte dorsal do intestino anterior (KATZ; MALIK; BASIT, 2020; KLUTH; METZGER, 2020).

Posteriormente, o intestino anterior é dividido em primórdio respiratório, na sua parte ventral, e esôfago, que é sua parte dorsal. Inicialmente, o esôfago é curto, mas posteriormente se alonga com a descida do coração. Logo em seguida, o septo traqueoesofágico, que separa o divertículo respiratório, sofre um desvio posterior, que pode ser espontâneo ou devido a algum fator mecânico. Com isso, ele é empurrado para frente da parede dorsal do intestino anterior, ocorrendo a atresia esofágica (BHATIAI; SHATANOF; BORDONI;2019; MENCHACA; OLUTOYE, 2021; MATTIOLI; PALO, 2021).

Nos últimos anos, a embriologia do intestino anterior tem sido objeto de muita controvérsia, e, atualmente, não existe acordo sobre os mecanismos exatos do desenvolvimento normal do intestino anterior. Uma falha no processo de separação do componente respiratório ventral e do componente esofágico dorsal é, geralmente, considerado o mecanismo pelo qual a AE ocorre (KLUTH; METZGER; 2018; MENCHACA; OLUTOYE, 2021; MATTIOLI; PALO, 2021).

O desenvolvimento de modelos animais reprodutíveis facilitou o estudo de eventos celulares e moleculares subjacentes à embriogênese anormal. Por exemplo, modelos teratogênicos de ratos e camundongos de AE, com o agente anticancerígeno teratogênico adriamicina, foram desenvolvidos. Mais recentemente, modelos genéticos com camundongos *knockout* com mutações de perda de função em genes de padronização do intestino anterior tornaram possível identificar os principais processos de desenvolvimento, que podem ser perturbados durante a embriogênese (MISCIA et al., 2021; JENSEN et al., 2019; BRUNS; GLENN; PONSKY, 2019; ZHANG et al., 2020).

Nesses modelos, o processo de separação está associado a um padrão preciso de expressão temporal e espacial de vários genes de padronização do intestino anterior, como o gene chave do desenvolvimento *Sonic hedgehog* (Shh) e membros de sua cascata de sinalização. Vários outros fatores, como o fator de transcrição Nkx2-1, Sox2 e membros da via Bmp (proteína morfogenética óssea), bem como a morte celular programada, também têm sido sugeridos como tendo um papel na separação traqueoesofágica (ROZENSZTRAUCH; PATKOWSKI, 2019; JENSEN et al., 2019; BRUNS; GLENN; PONSKY, 2019; ZHANG et al., 2020).

Atualmente, são conhecidas três teorias que tentam explicar esse fenômeno: a primeira sugere de uma falha no crescimento traqueal; a segunda sugere uma falha na formação do septo mesenquimal no plano coronal do trato digestivo primitivo, que separa a traqueia ventralmente e o esôfago dorsalmente, ambas as teorias promulgam que a origem da atresia esofágica está no rearranjo de células na porção distal do trato digestivo primitivo (ROZENSZTRAUCH; PATKOWSKI, 2019; ZHANG et al., 2020; KLUTH; METZGE, 2020).

A terceira interpretação combina as duas anteriores, juntamente com crescimento rápido do divertículo traqueal e septação inadequada do mesênquima primitivo do

trato digestivo. Além dos fatores moleculares e morfogênicos relacionados à apoptose, regulados pelos genes Sox2, Shh, Gli-2, Gli-3, Pcksk5 e FOX e pelos fatores de transcrição Nkx2.1 e Tbx4, cujas falhas estão relacionadas como causas da presença de atresia de esôfago (ZHANG et al., 2020; KLUTH; METZGE, 2020; WANG et al., 2021; MATTIOLI; PALO, 2021).

Ademais, sabe-se que a atresia esofágica é um grupo de anomalias congênitas caracterizadas por uma descontinuidade do esôfago. Existem várias variantes anatômicas diferentes de AE. Uma delas é a classificação anatômica, proposta por Gross em 1953, baseada na presença e na localização da atresia esofágica e da fístula traqueoesofágica, outra classificação fundamentada na associação com outras malformações congênitas (isolada ou não); e por último uma classificação baseada na presença de associação de malformações por síndromes genéticas. A classificação mais usada é a de Gross (1953) e apresenta as formas mais frequentes, que são classificadas de A-E (MATTIOLI; PALO, 2021).

- A. atresia de esôfago sem fístula (7% dos casos);
- B. atresia de esôfago com fístula traqueoesofágica proximal, (2% dos casos);
- C. atresia de esôfago com fístula traqueoesofágica distal (86% dos casos);
- D. atresia de esôfago com fístula traqueoesofágica proximal e distal.(< 1% dos casos);
- E. fístula em “H” traqueoesofágica sem atresia de esôfago, (4% dos casos).

As três principais classificações de risco pré-operatório para atresia de esôfago são descritas a seguir: Waterston (1962), Montreal e Spitz (1994). Segundo Waterston, os fatores de risco a serem considerados são o peso ao nascer (PN), a presença ou não de pneumonia e as complicações associadas às anomalias congênitas (TEICH et al.,1997). Neste esquema de classificação, os pacientes são categorizados em:

Grupo A: risco leve (PN > 2500g, sem outras complicações) com 100% de sobrevida.

Grupo B: risco moderado (PN entre 1.800 g e 2.500 g sem qualquer outra complicação ou PN > 2.500 g com pneumonia moderada/anomalia congênita) com sobrevida de 85 por cento.

Grupo C: alto risco (PN < 1.800 g sem outra complicação ou PN > 2.500 g com pneumonia grave/anomalia congênita grave com sobrevida de 65%.

No esquema de classificação de Montreal para atresia de esôfago, fatores como dependência de ventilação mecânica (VM) e associação com anomalias congênitas são considerados de alta significância prognóstica. Os pacientes são classificados em:

O grupo I (anomalia maior isolada, dependência isolada de VM ou presença de anomalias não significativas) relata mortalidade precoce de 4% e mortalidade tardia de 9%. Grupo II (presença de anomalias congênitas graves ou dependência de VM associada a uma anomalia maior) a taxa de mortalidade precoce é de 53% e a mortalidade tardia é de 43% (19). Sptiz (1987) escreveu o mais recente método de classificação associando PN e anomalias cardíacas (AC) como fatores de risco na atresia esofágica. Neste esquema de classificação os pacientes são divididos da forma descrita abaixo.

Grupo I (PN > 1500 g sem AC) com sobrevida de 97%. Grupo II (PN < 1500 ou presença de CA) com sobrevida de 59%. Grupo III (PN < 1500 g com AC) com sobrevida de 22%. Esses sistemas de classificação servem como guia, a fim de determinar o tipo de tratamento adequado para cada caso do paciente com atresia de esôfago. Alguns autores não consideram a PN como fator de risco.

Como nas demais malformações, acredita-se que a etiologia da atresia esofágica seja multifatorial. Alguns fatores ambientais têm sido implicados na atresia esofágica, tais como: exposição ao metimazol, hormônios sexuais exógenos, doenças infecciosas, uso materno de álcool, tabaco, diabetes gestacional (principalmente no primeiro trimestre), idade materna avançada, gestantes expostas a agrotóxicos. No entanto, em relação aos fatores hereditários, esses parecem desempenhar um papel mínimo na origem da atresia esofágica. O risco na mesma família, em que o segundo filho pode nascer com atresia de esôfago, gira em torno de 1%. Se um dos gêmeos nasce com atresia de esôfago, o risco de que o segundo

tenha a mesma anomalia é de 2,5% (SOLOMON, 2014; HOLMQUIST et al., 2019; TANNY et al., 2020; MATTIOLI; PALO, 2021).

A atresia esofágica foi observada em crianças com trissomia do cromossomo 21 e do 18, anomalias congênitas associadas são descobertas em aproximadamente 50% das crianças com AE a maioria tem mais de uma malformação. Anomalias cardíacas são encontradas em aproximadamente 25% desses lactentes e ocupam uma terça das anomalias identificadas, defeitos do septo interventricular, persistência do canal arterial e tetralogia de *Fallot* são os mais relatados; as malformações mais complexas estão associadas a múltiplos defeitos anatômicos e estão associados a um pior prognóstico (ROZENSZTRAUCH; ŚMIGIEL; PATKOWSKI, 2019).

Malformações gastrointestinais, incluindo ânus imperfurado, atresia duodenal e máis rotações, ocorrem em aproximadamente 16% dos lactentes com AE. Defeitos musculoesqueléticos são comuns e incluem anormalidades nas vértebras e defeitos nas costelas e nas extremidades. Malformações do trato urinário, como anormalidades ureterais, hipospádia, rim em ferradura e agenesia renal podem ocorrer. Aproximadamente 10% dos pacientes com AE apresentam uma anormalidade do trato urinário e no sistema musculo-esquelético (GUPTHA; SHUMATE; SCHEUERLE., 2019; KLUTH; METZGER, 2020).

Entre 10% e 25% das crianças com atresia esofágica podem apresentar três ou mais anomalias associadas, incluindo vertebrais, anorretais, cardíacas, traqueais, renais e de extremidades – tipo VACTERL (defeito vertebral, malformação anorretal, defeitos cardíacos, fístula traqueoesofágica, anomalia renal, displasia radial e defeitos e anormalidades nos membros) essa sigla tem sido usada para descrever a condição de múltiplas anormalidades nesses bebês (HOLMQUIST et al., 2019; GUPTHA; SHUMATE; SCHEUERLE, 2019; TANNY et al., 2020).

A atresia esofágica tipo A macroscópica tem alto risco de deformidades do tipo VACTERL, enquanto a FTE, tipo H, é muito menos frequentemente associada a outras anomalias. Além disso, 10% das crianças com atresia esofágica, com fístula, possuem síndromes genéticas associadas, que incluem trissomias dos cromossomos 18, 21 e 13. As doenças genéticas podem incluir síndrome CHARGE (gene CHD7), síndrome DiGeorge (gene TBX1), Feingold (gene MYCN), Síndrome

de Opitz (gene MID1), anemia de Fanconi (gene FACC), síndrome Anoftalmia-Esôfago-Genital (GUPTHA; SHUMATE; SCHEUERLE, 2019; TANNY et al., 2020; ZHANG et al., 2020; VAN DEVAN DE PUTTE, R. et al., 2020; BROSENS et al., 2021).

A alta frequência de anomalias associadas à atresia de esôfago, mais de 50% dos casos, marca forte impacto no tratamento e nos resultados. Além da alta frequência, a distribuição é importante, pois pacientes com atresia esofágica sem fístula apresentam anomalias em mais de 65% dos casos, ao contrário dos pacientes com fístula traqueoesofágica sem atresia, nos quais é relatada em apenas 10%. As malformações mais comuns ocorrem no sistema cardiovascular (23% dos casos), seguida de malformações musculoesqueléticas (18%), anorretal e intestinal (16%), geniturinária (15%), anomalias de cabeça e pescoço (10%), anormalidades mediastinais (8%) e cromossômicas (5,5%) (HOLMQUIST et al., 2019; TANNY et al., 2020; ZHANG et al., 2020; VAN DEVAN DE PUTTE et al., 2020).

Além disso, a motilidade esofágica patológica, com distúrbios tanto no corpo esofágico quanto em seus esfíncteres, tem sido demonstrada em pacientes com AE. Isso foi documentado tanto clinicamente, com sintomas de disfagia e refluxo gastroesofágico, quanto por meio de diferentes medidas objetivas. Estudos isotópicos revelaram motilidade alterada. As medições do pH esofágico mostraram aumento do refluxo gastroesofágico. A manometria esofágica forneceu evidências de zonas anormalmente espásticas, ondas peristálticas disfuncionais, relaxamento incompleto do esfíncter esofágico superior e baixa pressão do esfíncter esofágico inferior (AKSIONCHYK; MARAKHOUSKI; SVIRSKY, 2020; MAHOLARNKIJ, 2020; FLATRÈS et al., 2021).

No passado, pensava-se que isso se devia à deservação parcial do esôfago durante a cirurgia, mas distúrbios da atividade motora do esôfago também têm sido demonstrados no pré-operatório, sugerindo a existência de comprometimento funcional congênito. Estudos imunohistológicos revelaram alterações tanto na inervação quanto na organização muscular do esôfago em pacientes com AE (AKSIONCHYK; MARAKHOUSKI; SVIRSKY, 2020; MAHOLARNKIJ, 2020; FLATRÈS et al., 2021).

A traqueia também pode ser anormal em pacientes com AE, deficiência de cartilagem traqueal e músculos anormais têm sido descritos. Esses defeitos tornarão a parede traqueal menos rígida e, se forem graves, resultarão em traqueomalácia, condição na qual mesmo o estreitamento fisiológico durante a expiração pode resultar em obstrução das vias aéreas (LEIBOVITCH et al., 2018).

Segundo os estudos abordados, o diagnóstico de atresia de esôfago é comumente feito nas primeiras 24 horas de vida, mas pode ser feito no pré-natal ou posteriormente de forma tardia. A ultrassonografia é atualmente um método de triagem de rotina que é realizado entre 16 a 20 semanas de gestação. Apesar dos avanços contínuos nas imagens ultrassonográficas, o diagnóstico de atresia esofágica com fístula traqueoesofágica é difícil, apenas uma minoria de casos é diagnosticada no pré-natal, entre 10% e 40%. A suspeita baseia-se na identificação de polidrânio, especialmente nos fetos com atresia esofágica sem fístula. Os fetos com atresia esofágica não são capazes de absorver o líquido amniótico e levá-lo ao intestino, ocorrendo então o acúmulo do líquido, por exemplo (IWANČZAK et al., 2016; PORCARO et al., 2017; PARDY et al., 2019).

Além disso, o diagnóstico de atresia esofágica, feito nas enfermarias pós-natais, tem com base a observação de salivação contínua, incapacidade de engolir líquidos, engasgos após as mamadas, e, até mesmo, presença de cianose e asfixia durante alimentação. Tal quadro, pode acarretar em cianose e desconforto respiratório grave (PORCARO et al., 2017; PARDY et al., 2019; BESENDÖRFER et al., 2021).

Outros sintomas comuns são: dispneia, dilatação gástrica aguda se houver uma fístula distal grave, pneumonite aspirativa por insuficiência do esfíncter esofágico, refluxo do conteúdo gástrico pela fístula traqueoesofágica e pneumonia aspirativa, em virtude da comunicação entre a traqueia e o esôfago. Além desse fatores, ainda é possível observar ar no estômago e distensão abdominal, associados ou não a trânsito interrompido, exsiccose, fome e sialorreia (salivação aerada pelo nariz e boca) (AKSIONCHYK; MARAKHOUSKI; SVIRSKY, 2020; QUIROZ et al., 2020; DINGEMANN et al., 2021).

No entanto, se o diagnóstico não for claro, uma broncoscopia pode ser feita. Em raras ocasiões o cateter pode entrar nos pulmões pela abertura em caso de fístula tipo “H”. Geralmente, a fístula do tipo “H” é reconhecida tardiamente quando as

crianças apresentam episódios recorrentes de asfixia após as mamadas, infecção recorrente do trato respiratório inferior e déficit de crescimento. Para confirmar a fístula do tipo “H”, estão sendo feitas broncoscopia e esofagoscopia com contraste dinâmica. A esofagografia por Tomografia Computadorizada com vários detectores pode fornecer informações se a esofagografia e os estudos de contraste forem negativos (AHMAD et al., 2019; YONG et al., 2021).

Além dessas informações, pode-se inferir ainda que, após a suspeita clínica, o diagnóstico inicial ou de recorrência de FTE, pode ser confirmado por traqueobroncoscopia (em alguns casos complexos auxiliados por esofagoscopia e instilação de azul de metileno), precedida (ou não) de contraste deglutição em decúbito ventral. (MORINI; CONFORTI; BAGOLAN, 2018; YONG et al., 2021).

Após o diagnóstico de uma segunda fístula, a abordagem ideal para o seu manejo ainda gera debates. Embora diferentes tratamentos endoluminais (seja via endoscopia digestiva alta e/ou traqueobroncoscopia) foram relatados para atingir o fechamento de TEFs recorrentes, a taxa de sucesso é geralmente baixa (SMITHERS et al., 2017; HUANG et al., 2021).

Ocasionalmente, em bebês com atresia esofágica com fístula traqueoesofágica e geralmente crianças com atresia esofágica sem fístula, a distância entre a extremidade superior e a extremidade inferior limita a capacidade de completar uma anastomose esofágica término-terminal sem tensão. O longo intervalo na atresia de esôfago ainda representa um desafio para o cirurgião pediátrico. Um longo intervalo entre as duas extremidades, em uma atresia de esôfago, é definido como uma distância igual ou superior a 3 cm ou superior a dois corpos vertebrais (BAIRD et al., 2019).

O tratamento ideal para o "*long gap*" ainda não foi determinado, e ainda é um tema controverso. De fato, permanece difícil determinar o procedimento cirúrgico com os melhores resultados. O próprio esôfago funcional é superior a qualquer substituição esofágica. Por isso, é importante conhecer as diversas técnicas que preservam esse tecido. Várias técnicas têm sido propostas para o tratamento do "*long gap*" na atresia esofágica. Uma é a dissecação e mobilização da extremidade distal do esôfago por meio de uma miotomia circular. Outros acreditam que essa técnica pode resultar em

necrose da extremidade distal e, conseqüentemente, vazamento da anastomose (ELLEBAEK; QVIST; RASMUSSEN, 2018; STADIL et al., 2019).

Dentro da comunidade cirúrgica pediátrica, o procedimento de alongamento esofágico com tensão externa tem sido considerado interessante, pois a abordagem do alongamento esofágico é sistemática, reproduzível e flexível. Entre os cirurgões pediátricos pesquisados, 39% preferem o método de crescimento esofágico a outros métodos, incluindo a reconstrução do conduto, para o tratamento da atresia esofágica de “*long gap*” (ELLEBAEK; QVIST; RASMUSSEN, 2018; STADIL et al., 2019).

Além dessa técnica, pode ser aplicada a interposição do cólon ou do jejuno, que são indicadas quando a motilidade do esôfago não permite alimentação e transposição gástrica adequadas. A confecção de um enxerto jejunal envolve um corte transversal proximal ao ligamento de Treitz, separando as duas primeiras artérias mesentéricas dos arcos periféricos (BAIRD et al., 2019; STADIL et al., 2019).

No entanto, apesar da excelente sobrevida dos pacientes com atresia de esôfago pós procedimento cirúrgico, algumas complicações significativas podem ocorrer. Estas são classificadas como precoces (incluindo fístula anastomótica, estenose anastomótica, fístula traqueoesofágica recorrente, entre outras); tardias (incluindo refluxo gastroesofágico, traqueomalácia e distúrbios da motilidade esofágica) (MORINI; CONFORTI; BAGOLAN, 2018).

Cita-se, por exemplo, os vazamentos anastomóticos que podem ocorrer entre 15% a 20% nos pacientes. Os vazamentos são decorrentes de segmentos inferiores pequenos, friáveis e isquêmicos, devido ao excesso de tensão na anastomose, sepse, má técnica cirúrgica, tipo de sutura utilizada, mobilização excessiva da extremidade distal e, até mesmo, associado ao grande espaço entre as extremidades (SOYER et al., 2021).

Nesse sentido, alguns autores sugerem alguns pontos técnicos para ajudar a evitar tais complicações, tais como: dissecação meticulosa da traqueia e esôfago evitando lesão isquêmica, broncoscopia para confirmar que a fístula está fechada e para permitir a identificação de um divertículo traqueal e confirmar sua ressecção, leve rotação do esôfago e traqueia para separar as linhas de sutura e/ou uso de tecido

interposição (pleura, linfonodos, tecido cicatricial, músculo). Outros pesquisadores ainda afirmam que, a cirurgia aberta deve ser o tratamento de escolha para TEFs iniciais, recorrentes ou adquiridas no pós-operatório devido à maior taxa de sucesso e menores taxas de morbidade e mortalidade (FRIEDMACHER et al., 2017; SMITHERS et al., 2017; HUANG et al., 2021).

Em suma, diferentes pesquisas destacaram que existe a necessidade de uma abordagem abrangente e personalizada para os casos de FTE pós-operatório e que todos os sintomas e complicações devem ser analisadas de forma individual para que a escolha da estratégia de tratamento seja, de fato, benéfica para o paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, as fístulas traqueoesofágicas (FTEs) recorrentes frequentemente surgem de vazamentos anastomóticos, formando abscessos que cavam na traqueia na linha de sutura. Estudos indicam que longos gaps na atresia esofágica e fístulas anastomóticas estão associados ao desenvolvimento de FTE recorrente. O tratamento de estenoses esofágicas por dilatações pode contribuir para vazamentos esofágicos, predispondo a FTE recorrente. O diagnóstico dessas fístulas é desafiador, apresentando sintomas como tosse persistente, asfixia durante a alimentação e pneumonia, muitas vezes confundidos com distúrbios de deglutição e refluxo gastroesofágico.

A embriologia revela que o esôfago, traqueia e brônquios derivam do intestino anterior, e falhas na separação desses componentes podem levar à atresia esofágica. Modelos animais têm elucidado eventos celulares e moleculares subjacentes à embriogênese anormal. Diferentes teorias explicam o fenômeno, envolvendo falhas no crescimento traqueal, formação do septo mesenquimal e crescimento rápido do divertículo traqueal. A atresia esofágica é classificada, principalmente por Gross, em cinco tipos (A-E), com diferentes classificações de risco pré-operatório, influenciando o prognóstico.

Anomalias associadas à atresia esofágica são frequentes, afetando sistemas cardiovascular, musculoesquelético, gastrointestinal, geniturinário e outros. Síndromes genéticas, como VACTERL, trissomias, e defeitos em determinados genes. Além disso, o comprometimento funcional congênito na motilidade esofágica e anormalidades na traqueia são comuns.

O diagnóstico é desafiador, muitas vezes feito nas primeiras 24 horas ou, em casos tardios, por meio de broncoscopia e esofagoscopia. O tratamento envolve abordagens cirúrgicas, técnicas como crescimento esofágico, enxertos e reconstrução do conduto. Ademais, complicações pós-operatórias incluem vazamentos anastomóticos e estenoses, demandando estratégias individualizadas para cada paciente.

Portanto as diferentes pesquisas destacaram que existe a necessidade de uma abordagem abrangente e personalizada para os casos associados a temática trabalhada no referido artigo e que todos os sintomas e complicações devem ser analisadas de forma individual para que a escolha da estratégia de tratamento seja benéfica para o paciente.

REFERÊNCIAS

AHMAD, N. S. et al. A multicenter audit of the use of bronchoscopy during open and thoracoscopic repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. **Pediatric Anesthesia**, v. 29, n. 6, p. 640-647, 2019.

AKÇAER, V. Comment on “Acquired Tracheoesophageal Fistula after Esophageal Atresia Repair”. **Balkan Medical Journal**, 2020.

AKSIONCHYK, M.; MARAKHOUSKI, K.; SVIRSKY, A. Gastroesophageal reflux disease in pediatric esophageal atresia: Assessment of clinical symptoms and pH-impedance data. **World Journal of Clinical Pediatrics**, v. 9, n. 2, p. 29, 2020.

ASKARPOUR, S. et al. Incidence of malnutrition, esophageal stenosis and respiratory complications among children with repaired esophageal atresia. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 33, 2020.

AWORANTI, O.; AWADALLA, S. Management of recurrent tracheoesophageal fistulas: a systematic review. **European Journal of Pediatric Surgery**, v. 24, n. 05, p. 365-375, 2014.

BAEK, S. H. et al. The epidemiology and etiology of cholangitis after Kasai portoenterostomy in patients with biliary atresia. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 70, n. 2, p. 171-177, 2020.

BAIRD, R. et al. Management of long gap esophageal atresia: a systematic review and evidence-based guidelines from the APSA Outcomes and Evidence Based Practice Committee. **Journal of pediatric surgery**, v. 54, n. 4, p. 675-687, 2019.

BESSENDÖRFER, M. et al. Association of clinical factors with postoperative complications of esophageal atresia. **Pediatrics & Neonatology**, v. 62, n. 1, p. 55-63, 2021.

BHATIA, A; SHATANOF, S. A.; BORDONI, Bruno. Embryology, Gastrointestinal. 2019.

BLANCO, A.J. et al. Comorbidities and course of lung function in patients with congenital esophageal atresia. **Archivos argentinos de pediatria**, v. 118, n. 1, p. 25-30, 2020.

BOYBEYI TÜRER, Ö.; TANYEL, F. C.; SOYER, T. Acquired Tracheoesophageal Fistula After Esophageal Atresia Repair. 2020.

BOYBEYI TÜRER, Ö.; TANYEL, F. C.; SOYER, T. Acquired Tracheoesophageal Fistula After Esophageal Atresia Repair. **Balkan medical journal**, v. 37, n. 1, p. 47, 2020.

BROSENS, E. et al. Heritability and De Novo Mutations in Oesophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula Aetiology. **Genes**, v. 12, n. 10, p. 1595, 2021.

BRUNS, N. E.; GLENN, I. C.; PONSKY, T. A. Esophageal atresia: state of the art in translating experimental research to the bedside. **European Journal of Pediatric Surgery**, v. 29, n. 04, p. 328-335, 2019.

CARTABUKE, R. H.; LOPEZ, R.; THOTA, P. N. Long-term esophageal and respiratory outcomes in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. **Gastroenterology report**, v. 4, n. 4, p. 310-314, 2016.

CHOUDHURY, Subhasis Roy. Esophageal Atresia. In: **Pediatric Surgery**. Springer, Singapore, 2018. p. 113-118.

CLAUSSNITZER, M. et al. A brief history of human disease genetics. **Nature**, v. 577, n. 7789, p. 179-189, 2020.

COMELLA, A. et al. Esophageal morbidity in patients following repair of esophageal atresia: A systematic review. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 56, n. 9, p. 1555-1563, 2021.

CUI, X. et al. Clinical analysis of azygos vein preservation under thoracoscope in the operation of type III esophageal atresia. **Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques**, v. 30, n. 4, p. 448-452, 2020.

DAI, J. et al. Experience of diagnosis and treatment of 31 H-type tracheoesophageal fistula in a single clinical center. **Pediatric surgery international**, v. 34, n. 7, p. 715-719, 2018.

DINGEMANN, C. et al. ERNICA consensus conference on the management of patients with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: follow-up and framework. **European Journal of Pediatric Surgery**, v. 30, n. 06, p. 475-482, 2020.

DREVIN, G.; DERSSON, B.; SVENSSON, J. F. Thoracoscopy or thoracotomy for esophageal atresia: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Surgery**, v. 274, n. 6, p. 945-953, 2021.

DU, J. et al. The repair of esophageal atresia and major complications—a systematic review and our experience in dealing with the tracheoesophageal fistula. **Ann Laparosc Endo sc Surg**, v. 4, p. 90-95, 2019.

DURSTON W. A narrative of a monstrous birth in Plymouth: Together with the anatomical observations taken thereupon. *Philos Trans R Soc*:1670-1671, 5: 2096-8, 1670.

DURSTON, W. A narrative of a monstrous birth in Plymouth, Octob. 22. 1670; together with the anatomical observations, taken thereupon by William Durston Doctor in Physick, and communicated to Dr. Tim. Clerk. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London**, v. 5, n. 65, p. 2096-2098, 1670.

ELHATTAB, A. et al. Thoracoscopy versus thoracotomy in the repair of esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula. **Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques**, v. 30, n. 12, p. 1289-1294, 2020.

ELLEBAEK, M. B. B.; QVIST, N.; RASMUSSEN, L. Magnetic compression anastomosis in long-gap esophageal atresia gross type A: a case report. **European journal of pediatric surgery reports**, v. 6, n. 01, p. e37-e39, 2018.

ETCHILL, E. W. et al. Association of operative approach with outcomes in neonates with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. **Journal of pediatric surgery**, 2021.

FLATRÈS, C. et al. Prevalence of acid gastroesophageal reflux disease in infants with esophageal atresia/tracheoesophageal fistula. **Pediatric Research**, p. 1-7, 2021.

FOKER, J. E. et al. Development of a true primary repair for the full spectrum of esophageal atresia. **Annals of surgery**, v. 226, n. 4, p. 533, 1997.

FORERO ZAPATA, Laura; PAPPAGALLO, Mariann. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 7, p. e11, 2018.

FOUST, A. M. et al. Radiographic assessment of traction-induced esophageal growth and traction-related complications of the Foker process for treatment of long-gap esophageal atresia. **Pediatric radiology**, p. 1-9, 2021.

FRIEDMACHER, F. et al. Postoperative complications and functional outcome after esophageal atresia repair: results from longitudinal single-center follow-up. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 21, n. 6, p. 927-935, 2017.

GAOL, L. M. L.; FIRMANSYAH, Y.; ANITA, M. Prevalence of esophageal atresia as well as Mortality Outcomes based on Prognostic Criteria at Tarakan General Hospital from 2015 To 2021. **International Journal of Surgery**, v. 5, n. 2, p. 91-95, 2021.
 GEHLEN, J; et al. First genome-wide association study of esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula (EA/TEF) identifies three genetic risk loci at CTNNA3, FOXF1/FOXC2/FOXL1 and HNF1B. **Human Genetics and Genomics Advances**, p. 100093, 2022.

GIBSON, T. **The Anatomy of Humane Bodies Epitomized: Wherein All the Parts of Man's Body with Their Actions and Uses**. Awnsham and John Churchill, 1703.

GROSS, R. E. The Surgery of Infancy and Childhood, Philadelphia, W. **B. Saunders Company**, p. 753, 1953.

GUPTHA, S.; SHUMATE, C.; SCHEUERLE, A. E. Likelihood of meeting defined VATER/VACTERL phenotype in infants with esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 179, n. 11, p. 2202-2206, 2019.

HOLMQUIST, A. et al. Closer location of the tracheoesophageal fistula to the carina in newborns with esophageal atresia and VACTERL association. **Journal of pediatric surgery**, v. 54, n. 7, p. 1312-1315, 2019.

HUA, K. et al. Thoracoscopic surgery for recurrent tracheoesophageal fistula after esophageal atresia repair. **Diseases of the Esophagus**, v. 33, n. 9, p. doaa023, 2020.

HUANG, J-X. et al. Risk factors for anastomotic complications after one-stage anastomosis for oesophageal atresia. **Journal of Cardiothoracic Surgery**, v. 16, n. 1, p. 1-7, 2021.

IWAŃCZAK, B. M. et al. Assessment of clinical symptoms and multichannel intraluminal impedance and pH monitoring in children after thoracoscopic repair of esophageal atresia and distal tracheoesophageal fistula. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 25, n. 5, p. 917-922, 2016.

JENSEN, T. et al. Polyurethane scaffolds seeded with autologous cells can regenerate long esophageal gaps: An esophageal atresia treatment model. **Journal of pediatric surgery**, v. 54, n. 9, p. 1744-1754, 2019.

KANOJIA, Ravi Prakash et al. Thoracoscopic repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: Basics of technique and its nuances. **Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons**, v. 21, n. 3, p. 120, 2016.

KATZ, J. M.; MALIK, A.; BASIT, H. Embryology, esophagus. **StatPearls [Internet]**, 2020.

KLUTH, D. Atlas of esophageal atresia. **Journal of pediatric surgery**, v. 11, n. 6, p. 901-919, 1976.

KLUTH, D.; METZGER, R. Embryology of congenital malformations. **Pediatric Surgery: General Principles and Newborn Surgery**, p. 3-33, 2020.

KLUTH, D.; METZGER, R. Embryology of Surgical Birth Defects. In: **Rickham's Neonatal Surgery**. Springer, London, p. 13-43, 2018.

KOUMBOURLIS, A; C. et al. Care recommendations for the respiratory complications of esophageal atresia-tracheoesophageal fistula. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 10, p. 2713-2729, 2020.

LAL, Dave R. et al. Perioperative management and outcomes of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. **Journal of pediatric surgery**, v. 52, n. 8, p. 1245-1251, 2017.

LARUSSO, K. et al. Effect of transanastomotic feeding tubes on anastomotic strictures in patients with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: The Quebec experience. **Journal of Pediatric Surgery**, 2021.

LAZOW, S. P. et al. Predictors of index admission mortality and morbidity in contemporary esophageal atresia patients. **Journal of pediatric surgery**, v. 55, n. 11, p. 2322-2328, 2020.

LEE, S.; MEEKER, T. M. Basic knowledge of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. **Advances in Neonatal Care**, v. 18, n. 1, p. 14-21, 2018.

LEIBOVITCH, L. et al. Infants Born with Esophageal Atresia with or without Tracheo-Esophageal Fistula: Short-and Long-Term Outcomes. **The Israel Medical Association Journal: IMAJ**, v. 20, n. 3, p. 161-166, 2018.

LEJEUNE, S. et al. Esophageal Atresia and Respiratory Morbidity. **Pediatrics**, v. 148, n. 3, 2021.

MAHOLARNKIJ, S. et al. Detection of reflux-symptom association in children with esophageal atresia by video-pH-impedance study. **World Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 28, p. 4159, 2020.

MATTIOLI, G.; PALO, F. Esophageal Atresia. In: **Pediatric Thoracic Surgery**. Springer, Cham, p. 163-174. 2021

- MAZURAK, M.; PATKOWSKI, D. The visionaries, the virtuosos, and the history of congenital esophageal atresia surgery. **The Annals of thoracic surgery**, v. 106, n. 1, p. 305-308, 2018.
- MENCHACA, Alicia; OLUTOYE, Oluyinka O. Anatomy and Embryology of the Esophagus. In: **Esophageal Preservation and Replacement in Children**. Springer, Cham, p. 3-11, 2021.
- MISCIA, Maria Enrica et al. Esophageal atresia and associated duodenal atresia: a cohort study and review of the literature. **European Journal of Pediatric Surgery**, v. 31, n. 05, p. 445-451, 2021.
- MORINI, F.; CONFORTI, A.; BAGOLAN, P. Perioperative complications of esophageal atresia. **European Journal of Pediatric Surgery**, v. 28, n. 02, p. 133-140, 2018.
- MUENSTERER, O.J.; BERDON, W. E. From Vogt to Haight and Holt to now: the history of esophageal atresia over the last century. **Pediatric radiology**, v. 45, n. 8, p. 1230-1235, 2015.
- MYERS, N. A. The history of esophageal surgery: pediatric aspects. **Pediatric surgery international**, v. 12, n. 2-3, p. 101-107, 1997.
- NAKAYAMA, D. K. The history of surgery for esophageal atresia. **Journal of pediatric surgery**, 2020.
- OLIVER, D. H. et al. Favorable Outcome of Electively Delayed Elongation Procedure in Long-Gap Esophageal Atresia. **Frontiers in Surgery**, v. 8, 2021.
- PADILLA, Benjamin E.; MARTINEZ-FERRO, Marcelo. Thoracoscopic Repair of Pure Esophageal Atresia. In: **Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood**. Springer, Berlin, Heidelberg, 2017. p. 243-255.
- PARDY, C. et al. Prenatal detection of esophageal atresia: A systematic review and meta-analysis. **Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica**, v. 98, n. 6, p. 689-699, 2019.
- PORCARO, F. et al. Respiratory problems in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. **Italian journal of pediatrics**, v. 43, n. 1, p. 1-9, 2017.
- QUIROZ, H. J. et al. Nationwide analysis of mortality and hospital readmissions in esophageal atresia. **Journal of pediatric surgery**, v. 55, n. 5, p. 824-829, 2020.
- ROHANIZADEGAN, M. et al. Genetic diagnoses and associated anomalies in fetuses prenatally diagnosed with esophageal atresia. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 182, n. 8, p. 1890-1895, 2020.
- ROZENSZTRAUCH, A.; ŚMIGIEL, R.; PATKOWSKI, D. Congenital Esophageal Atresia—Surgical Treatment Results in the Context of Quality of Life. **European Journal of Pediatric Surgery**, v. 29, n. 03, p. 266-270, 2019.

SAITO, T et al. Use of free thymic fat pad for recurrent tracheoesophageal fistula operation following esophageal atresia repair. **Journal of Pediatric Surgery Case Reports**, v. 57, p. 101444, 2020.

SAMPAT, K.; LOSTY, P.D. Diagnostic and management strategies for congenital H-type tracheoesophageal fistula: a systematic review. **Pediatric surgery international**, p. 1-9, 2021.

SMITH, W. D. Classification, nomenclature, and naming of morphologic defects. **The Journal of pediatrics**, v. 87, n. 1, p. 162-163, 1975.

SMITHERS, C. J. et al. Categorization and repair of recurrent and acquired tracheoesophageal fistulae occurring after esophageal atresia repair. **Journal of pediatric surgery**, v. 52, n. 3, p. 424-430, 2017.

SOLOMON, B. D. et al. An approach to the identification of anomalies and etiologies in neonates with identified or suspected VACTERL (vertebral defects, anal atresia, tracheo-esophageal fistula with esophageal atresia, cardiac anomalies, renal anomalies, and limb anomalies) association. **The Journal of pediatrics**, v. 164, n. 3, p. 451-457. e1, 2014.

SOYER, T. et al. The effect of azygos vein preservation on postoperative complications after esophageal atresia repair: results from the Turkish Esophageal Atresia Registry. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 56, n. 11, p. 1940-1943, 2021.

SPITZ, L. et al. Oesophageal atresia: at-risk groups for the 1990s. **Journal of pediatric surgery**, v. 29, n. 6, p. 723-725, 1994.

SPITZ, L.; KIELY, E.; BRERETON, R. J. Esophageal atresia: five year experience with 148 cases. **Journal of pediatric surgery**, v. 22, n. 2, p. 103-108, 1987.

STADIL, T. et al. Surgical treatment and major complications Within the first year of life in newborns with long-gap esophageal atresia gross type A and B—a systematic review. **Journal of pediatric surgery**, v. 54, n. 11, p. 2242-2249, 2019.

STRINGER, M. D. et al. Prenatal diagnosis of esophageal atresia. **Journal of pediatric surgery**, v. 30, n. 9, p. 1258-1263, 1995.

TAGHAVI, K. et al. H-type congenital tracheoesophageal fistula: Insights from 70 years of The Royal Children's Hospital experience. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 56, n. 4, p. 686-691, 2021.

TAKAHASHI, N. et al. Post-esophageal atresia repair double acquired tracheoesophageal fistulas treated successfully by gastric transposition: a case report. **Surgical Case Reports**, v. 6, n. 1, p. 1-6, 2020.

TAN TANNY, Sharman P. et al. Survival trends and syndromic esophageal atresia. **Pediatrics**, v. 147, n. 5, 2021.

TANNY, S. P. Tan et al. Predictors of mortality after primary discharge from hospital in patients with Esophageal atresia. **The Journal of pediatrics**, v. 219, p. 70-75, 2020.

TEAGUE, W. J.; KARPELOWSKY, Jonathan. Surgical management of oesophageal atresia. **Paediatric respiratory reviews**, v. 19, p. 10-15, 2016.

TEICH, S. et al. Prognostic classification for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: Waterston versus Montreal. **Journal of pediatric surgery**, v. 32, n. 7, p. 1075-1080, 1997.

TEN KATE, C.A. et al. An international survey on anastomotic stricture management after esophageal atresia repair: considerations and advisory statements. **Surgical Endoscopy**, v. 35, n. 7, p. 3653-3661, 2021.

VAN DEVAN DE PUTTE, R. et al. A Genetics-First Approach Revealed Monogenic Disorders in Patients With ARM and VACTERL Anomalies. 2020.

VAN HOORN, C. E. et al. Perioperative management of esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula: An analysis of data of 101 consecutive patients. **Pediatric Anesthesia**, v. 29, n. 10, p. 1024-1032, 2019.

VAN TUYLL VAN SEROOSKERKEN, E. S. et al. Thoracoscopic Repair of Esophageal Atresia. **Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques**, v. 31, n. 10, p. 1162-1167, 2021.

VERBEEK, D. O. et al. Predictors for long-term hip survivorship following acetabular fracture surgery: importance of gap compared with step displacement. **JBJS**, v. 100, n. 11, p. 922-929, 2018.

VERGOUWE, F. W.T et al. Evaluation of gastroesophageal reflux in children born with esophageal atresia using pH and impedance monitoring. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 69, n. 5, p. 515, 2019.

WANG, J. et al. Management of recurrent tracheoesophageal fistula after esophageal atresia and follow-up. **Diseases of the Esophagus**, v. 30, n. 9, 2017.
WANG, J. et al. Novel candidate genes in esophageal atresia/tracheoesophageal fistula identified by exome sequencing. **European Journal of Human Genetics**, v. 29, n. 1, p. 122-130, 2021.

WANG, Y. et al. Comparative analysis of different surgical methods for treating esophageal atresia. **Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics**, p. 1816-1819, 2019.

Waterston DJ, Bonham Carter RE, Aberdeen E. Oesophageal atresia: tracheo-oesophageal: a study of survival in 218 infants. **Lancet**; 1:819 – 22, 1962.

WAY, C. et al. Thoracoscopy vs. thoracotomy for the repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: a systematic review and meta-analysis. **Pediatric surgery international**, v. 35, n. 11, p. 1167-1184, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Guidelines for the study of genetic effects in human populations. 1985.

YANG, S. et al. Risk factors for recurrent tracheoesophageal fistula after Gross type C esophageal atresia repair. **Frontiers in pediatrics**, v. 9, 2021.

YONG, Z. et al. Thoracoscopy for Esophageal Diverticula After Esophageal Atresia With Tracheo-Esophageal Fistula. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, p. 367, 2021.

ZANI, A. et al. International survey on the management of esophageal atresia. **European Journal of Pediatric Surgery**, v. 24, n. 01, p. 003-008, 2014.

ZHANG, J. et al. Clinical analysis of surgery for type III esophageal atresia via thoracoscopy: a study of a Chinese single-center experience. **Journal of cardiothoracic surgery**, v. 15, n. 1, p. 1-5, 2020.

ZHANG, Jianqin et al. Clinical analysis of surgery for type III esophageal atresia via thoracoscopy: a study of a Chinese single-center experience. **Journal of cardiothoracic surgery**, v. 15, n. 1, p. 1-5, 2020.

ZHANG, M. et al. The multidisciplinary management of recurrent tracheoesophageal fistula after esophageal atresia: Experience with 135 cases from a tertiary center. **Journal of Pediatric Surgery**, 2021.

ZHANG, R. et al. Human exome and mouse embryonic expression data implicate ZFX3, TRPS1, and CHD7 in human esophageal atresia. **PloS one**, v. 15, n. 6, p. e0234246, 2020.

ZIMMER, J. et al. State of play: eight decades of surgery for esophageal atresia. **European Journal of Pediatric Surgery**, v. 29, n. 01, p. 039-048, 2019.

