

Fatores de risco associados à mortalidade pós correção cirúrgica de atresia de esôfago

Risk factors associated with mortality post esophageal atresia surgical treatment

Luiz Ronaldo Alberti¹; Paulo Fernando Souto Bittencourt²; Simone Diniz Carvalho²; Alexandre Rodrigues Ferreira²; Carla Jorge Machado¹; Fernanda Bahia-Coutinho^{1,*}; Luiza Taranto; João Pedro Coelho²

RESUMO

Objetivos: O objetivo desse estudo é descrever e analisar as características dos pacientes com atresia de esôfago operados no Hospital das Clínicas da UFMG, bem como identificar fatores pré e pós-operatórios associados ao óbito. **Métodos:** Foram estudados retrospectivamente os prontuários de todos os pacientes submetidos à correção de atresia de esôfago no HC/UFMG, no período de setembro de 2000 a dezembro de 2014. **Resultados:** Foram estudados 64 pacientes, dos quais 21,9% (n=14) evoluíram para óbito. A idade gestacional inferior a 37 semanas e o esforço respiratório como o motivo da intubação foram os únicos aspectos que estiveram significativamente associados à maior mortalidade ($p < 0,05$). Entretanto, a análise multivariada indicou que o único fator que se manteve positivamente associado ao óbito foi a prematuridade. Os pacientes pré-termo demonstraram ter 5,1 vezes mais chances de evoluir a óbito quando comparados aos pacientes a termo (OR=5,1; IC95% 1,4-19,5, $p=0,016$). **Conclusões:** Este estudo apresentou relevância significativa na associação do óbito dos recém-nascidos com o nascimento pré-termo, achado este convergente com a literatura revista. A intubação por esforço respiratório não foi uma variável com relevância significativa independente. Suspeita-se que há associação do esforço respiratório com a prematuridade. Tal procedimento ainda não é considerado como interferente no prognóstico pelas classificações de risco propostas até o momento, entretanto se associa a um dos parâmetros propostos por Montreal em sua escala de risco: ventilação mecânica isolada.

Palavras-chave: Atresia Esofágica; Fístula; Pediatria; Morte; Procedimentos Cirúrgicos Operatórios.

ABSTRACT

Aim: The aim of this research is to describe and analyze the characteristics of patients with esophageal atresia operated in the Hospital das Clínicas da UFMG, as well as to identify pre and postoperative factors associated with death. **Methods:** We retrospectively studied the charts of all patients who underwent the surgical treatment of esophageal atresia at HC / UFMG, between September 2000 and December 2016. **Results:** 64 patients were studied, of which 21.9% (n = 14) died. Gestational age less than 37 weeks and respiratory effort as the reason for intubation were the only aspects significantly associated with a higher mortality ($p < 0.05$). However, a multivariate analysis indicated that the only factor that remained positively associated with death was prematurity. Preterm patients were 5.1 times more likely to progress to death than those at term (OR = 5.1, 95% CI, 1.4-19.5, $p = 0.016$). **Conclusion:** This study had significant relevance in the association of the newborn deaths with preterm birth, finding that matches with the reviewed literature. Intubation performed due to respiratory effort was not a variable with independent significant relevance. It is suspected that there is an association of respiratory effort with prematurity. This procedure is not considered to interfere on prognosis by the main risk scales proposed until the moment, however it is associated with one of the parameters proposed by Montreal in its risk scale: isolated mechanical ventilation.

Keywords: Esophageal Atresia; Fistula; Pediatrics; Death; Surgical Procedures, Operative

1. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte, MG, Brasil.
2. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte, MG, Brasil.

* **Autor correspondente:** Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte/Minas Gerais - Brasil
E-mail: febahia7@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A atresia de esôfago (AE) é uma malformação congênita com incidência global variando de 2 a 4 em cada 10.000 nascidos vivos¹⁻³. Devido a diversos fatores, principalmente associados aos avanços no cuidado intensivo, na anestesia, no suporte nutricional e ventilatório, no uso de antibióticos e nas técnicas e instrumentação cirúrgicas, tem-se observado aumento da sobrevida dos pacientes portadores de AE^{1,4,5}. Entretanto, considerando-se que a taxa de mortalidade varia de 5 a 20%^{2,4,6-9}, os fatores de risco para o óbito em crianças com essa afecção ainda é tema relevante e que precisa ser estudado mais a fundo.

A classificação da AE é determinada pela localização da atresia e pela presença de fístula traqueoesofágica (FTE) associada. Consideram-se cinco diferentes variantes: AE com FTE distal (85-86%), AE isolada (7-8%), FTE em "H" sem atresia (4%), AE com FTE proximal (2-3%) e AE com FTE proximal e distal (<1%)^{1,3}.

O tratamento da AE é mandatoriamente cirúrgico. Preferencialmente, opta-se pela correção primária da AE e da FTE. Quando não há possibilidade de aproximação dos cotos esofágicos, o tratamento é realizado em dois ou mais tempos cirúrgicos^{1,3,10}. Dentre as complicações cirúrgicas mais comuns, encontram-se: dismotilidade esofagiana, deiscência e estenose da anastomose, refluxo gastroesofágico, deformidades da parede torácica e disfunções respiratórias^{1-5,11,12}.

Alguns sistemas de classificação de risco pré-operatório foram propostos visando orientar o tipo de tratamento cirúrgico para cada paciente. As mais utilizadas são as classificações de Waterston e de Spitz. Na primeira, os pacientes são divididos em grupo A [peso ao nascimento (PN) acima de 2500g sem outras complicações], grupo B (PN entre 1800 e 2500g sem outras complicações ou PN com pneumonia moderada e anomalia congênita) e grupo C (PN<1800g sem outras complicações ou PN >2500g com pneumonia grave e anomalia congênita grave). A cada um dos grupos está associada uma taxa aproximada específica de sobrevida: 95 a 100% no grupo A, 50 a 65% no B e 10 a 20% no C. Na classificação de Spitz, a mais recente, os pacientes são distribuídos nos grupos I (PN>1500g sem anomalia cardíaca congênita), grupo II (PN<1500g ou com anomalia cardíaca congênita) e grupo III (PN<1500g e anomalia cardíaca congênita)^{1,3,9,13}.

O objetivo desse estudo é descrever e analisar as características dos pacientes com atresia de esôfago operados no Hospital das Clínicas da UFMG, bem como identificar fatores pré e pós-operatórios associados ao óbito.

MÉTODOS

Esta pesquisa foi realizada de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque e da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos e foi aprovada pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG (parecer nº 519.488).

Foram estudados retrospectivamente todos os pacientes submetidos à correção de atresia de esôfago no Hospital das Clínicas da UFMG, no período de setembro de 2000 a dezembro de 2014.

Os dados dos prontuários dos pacientes foram coletados através de questionário, no qual foram incluídos os seguintes itens: 1. Sexo; 2. Idade gestacional; 3. Peso ao nascimento e na cirurgia; 4. Idade na cirurgia; 5. Pneumonia associada: sim ou não. 6. Intubação endotraqueal: presença, motivo e tempo 7. Malformações associadas: cardiovasculares, músculo-esqueléticas, ano-reatis, gastrointestinais, genito-urinárias, cabeça e pescoço, mediastinais, cromossômicas, VACTERL ou outras; 8. Diagnóstico pré-natal: sim ou não; 9.. Técnica cirúrgica: tipo de anomalia, tipo de cirurgia, necessidade de substituição esofágica e tipo de substituição; 10. Complicações precoces: infecção ou sepse, infecção da ferida operatória, fístula da anastomose, estenose e outras; 11. Complicações tardias: refluxo gastroesofágico, infecção respiratória recorrente, estenose, asfixia, traqueomalácia e outras; 12. Alta hospitalar ou óbito.

A análise inicial dos dados consistiu de descrição da amostra total, por meio de números absolutos e percentuais e também por medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão e intervalo interquartilico, que é o resultado da subtração do percentil 25 do percentil 75).

Em seguida, foi feita a análise de associação, em que as informações foram classificadas em duas categorias (exceção feita ao peso nascer, que foi uma variável classificada em três categorias) e em seguida obtida a incidência de óbito (proporção de óbito) dentro de cada categoria. Os testes estatísticos, nessa análise univariada, utilizados para avaliar se havia diferença de proporções entre as categorias das variáveis foi o teste do Qui-Quadrado de Pearson (para n>4) e o teste exato de Fisher (se n<5).

As variáveis que tiveram valor de p<0,20 foram candidatas a um modelo multivariado logístico binário inicial para aferir associação com o óbito. As variáveis foram retiradas sequencialmente do modelo inicial por método de deleção sequencial, com base no teste de Wald para cada variável. Permaneceram no modelo final apenas

variáveis com nível de significância estatística inferior a 5% ($p < 0,05$).

Os dados foram armazenados em planilha do programa Microsoft Excel. Foram realizadas análises estatísticas com o software Stata for MAC, versão 12.0.

RESULTADOS

Foram estudados 64 pacientes, sendo 33 (51,6%) do sexo masculino e 31 (48,4%) do sexo feminino. As internações foram prolongadas, por mais de 30 dias, em 50% dos casos. Em relação às malformações associadas, a mais prevalente foi a cardiovascular, presente em 32 dos neonatos (50%), seguida da síndrome VACTERL (defeitos vertebral, anal, cardíaco, traqueal, esofágico, renal e/ou dos membros), diagnosticada em 13 (20,3%). Também foram encontradas malformações de cabeça e pescoço (12,5%), geniturinárias (10,9%), musculoesqueléticas (9,3%), gastrointestinais (9,3%) e anorretais (7,8%).

As complicações precoces mais frequentes foram as infecciosas. Infecção sistêmica ocorreu em 65,6 % das crianças e em 10,9% a ferida operatória infectou. Estenose (6,4%), fístula da anastomose (3,1%) e broncoespasmos (1,6%) também foram relatados. Quanto ao óbito, 21,9% das crianças evoluíram para esse desfecho.

Tardiamente, já no seguimento ambulatorial dos pacientes, outras complicações foram detectadas. Refluxo gastroesofágico foi a mais comum, afetando 37,5% das crianças operadas, seguida de estenose esofágica, relatada em 20,3%. Infecções respiratórias recorrentes (18,7%), broncoespasmos (17,1%) e episódios de asfixia (14%) também ocorreram com frequência significativa. Traqueomalácia (4,7%) e recidiva da fístula (1,6%) foram as complicações tardias menos incidentes.

A Tabela 1 descreve os outros dados relevantes, distribuindo os pacientes quantitativamente nas respectivas categorias, em relação às diversas variáveis investigadas.

A Tabela 2 descreve a média, mediana, valor mínimo e valor máximo de algumas das variáveis pesquisadas. Em relação ao peso ao nascer, percebe-se que tanto a média quanta a mediana foram pesos discretamente baixos e não houve caso de RN de tamanho excessivamente grande. O ponto de corte da classificação entre o pré-termo e o termo (37 semanas) foi a média e a mediana da idade gestacional. A criança operada mais tardiamente estava com 19 dias no momento da cirurgia, entretanto a média (4 dias) e a mediana (3 dias) mostram que o mais frequente foi a realização mais precoce do procedimento.

A Tabela 3 apresenta uma análise univariada da incidência de óbito em cada categoria selecionada das variáveis. Observa-se diferença marginalmente

significativa no que se refere ao peso ao nascer, sendo que a incidência de óbito fica cada vez menor à medida que o peso aumenta: a incidência de óbito foi de 50% naqueles com menos de 1500 gramas (4/8) comparado com 12,9% entre aqueles com 2500 gramas ou mais (4/31) ($p = 0,080$). Entretanto, considerando-se um intervalo de confiança de 95%, a idade gestacional inferior a 37 semanas, o esforço respiratório como o motivo da intubação e a ausência de complicações tardias foram os únicos aspectos que estiveram significativamente associados a maior mortalidade ($p < 0,05$). A variável complicações tardias sofre um viés de cronologia, pois os pacientes que evoluem a óbito podem não ter vivido tempo suficiente para desenvolver esse tipo de complicação. Portanto, não pode ser considerado como um possível fator de risco para o óbito. Finalmente, a análise multivariada indicou que o único fator que se manteve positivamente associado ao óbito foi a idade gestacional inferior a 37 semanas de gestação. Os pacientes expostos a esse fator de risco demonstraram ter 5,1 vezes mais chances de evoluir a óbito do que os não expostos (OR=5,1; IC95% 1,4-19,5, $p = 0,016$).

DISCUSSÃO

Para cumprir os objetivos da pesquisa, de analisar as características dos pacientes com atresia de esôfago tratados no HC-UFMG e de definir fatores de risco pré e pós operatórios, escolheu-se analisar variáveis já citadas na literatura, além de outras que, por poderem estar associadas à gravidade do quadro clínico ou à qualidade da assistência prestada, foram consideradas potenciais fatores preditores de morbidade e mortalidade. As variáveis peso, complicação pulmonar, necessidade de ventilação mecânica e malformações congênitas já são consideradas nas escalas de risco mais aceitas, Montreal, Waterson e Spitz^{1,3,9,13}. A idade gestacional, sinais e sintomas, tipo de atresia e necessidade de substituição esofágica têm potencial correlação com a gravidade do quadro, enquanto diagnóstico pré natal, antibioticoterapia, técnica cirúrgica e idade na cirurgia poderiam ser indicadores da assistência.

No presente estudo, observou-se uma prevalência maior de AE com fístula distal (67,2%), correspondendo aos achados predominantes na literatura^{1,3,8}. Por outro lado, a anomalia menos prevalente neste período no HC-UFMG foi a AE com fístula proximal, diferente do exposto em revisões, que consideram que a AE com fístulas proximal e distal é a mais rara^{1,3}.

O encontro de malformações associadas em 67% dos pacientes é compatível com relatos de outros trabalhos, que encontraram prevalência de 51% a 83,5%^{1,2,7,8,13,14}.

TABELA 1. Resultados quantitativos das variáveis.

Variáveis	Categorias	Total (n=64;100%) n %
Peso ao nascer (g)	até 1499	8 (12,5)
	1500 a 2499	25 (39,1)
	2500 ou mais	31 (48,4)
Idade gestacional (semanas)*	< 37	23 (35,9)
	37 ou mais	36 (56,3)
Malformações associadas	Sim	43 (67,2)
	Não	21 (32,8)
Motivo da intubação	Esforço respiratório antes cirurgia	29 (45,3)
	Cirurgia	35 (54,7)
Pneumonia associada	Sim	8 (12,5)
	Não	56 (87,5)
Diagnóstico no pré natal	Sim	8 (12,5)
	Não	56 (87,5)
Idade na cirurgia (dias)	1 ou 2	31 (48,4)
	3 ou mais	33 (51,6)
Tipo de anomalia	AE sem fístula	9 (14,0)
	AE com fístula distal	43 (67,2)
	AE com fístula proximal	1 (1,6)
	AE com fístula distal e proximal	3 (4,7)
	AE com fístula sem especificação	8 (12,5)
Tipo de cirurgia *	Anastomose primária	45 (70,3)
	EGT, GST e fechamento de fístula	5 (7,8)
	EGT e GST	4 (6,2)
	GST com posterior anastomose	5 (7,8)
	EGT e GST com posterior anastomose	3 (4,7)
Substituição esofágica	Sim	4 (6,2)
	Não	60 (93,8)
Complicações precoces	Sim	51 (79,7)
	Não	13 (20,3)
Complicações tardias *	Sim	43 (67,2)
	Não	20 (31,2)

AE: atresia de esôfago; EGT: esofagostomia; GST: gastrostomia * Casos restantes: sem informações.

As anomalias cardiovasculares, o tipo mais frequente, foram relatadas em 23 a 69,6% dos neonatos em outros estudos, o que também foi semelhante à estatística de 50% encontrada neste trabalho^{1-3,13}. A prevalência da associação VACTERL em portadores de AE possui dados conflitantes na literatura, variando de 4,5% a 41%^{8,13}. A

porcentagem de 20,3% obtida nesta pesquisa está dentro desse intervalo.

Tendo em vista as complicações e a urgência do tratamento desses pacientes, a melhor opção terapêutica na ausência de malformações graves para a AE e a FTE é a correção cirúrgica primária^{1,3}, sendo a técnica de

TABELA 2. Média, mediana, valor mínimo e valor máximo das variáveis quantitativas

Variáveis	Média (DP)	Mediana (IIQ)	Mínimo; Máximo
Peso ao nascer (em gramas)	2412 (661)	2483 (920)	965; 3800
Idade gestacional (em semanas)	37 (3)	37 (4)	30; 42
Idade na cirurgia (em dias)	4 (3)	3 (3)	1; 19
Peso na alta (em dias)	2969 (883)	3050 (690)	1080; 6170
Tempo de internação (em dias)	42 (34)	31 (24)	1; 143

DP: desvio padrão; IIQ: intervalo inter-quartil

TABELA 3. Comparação das categorias em relação ao desfecho óbito.

Variáveis	Categorias	Óbito (não) (n=50; 78,1%)	Óbito (sim) (n=14; 21,9%)	Valor de p
Sexo	Masculino	24/31 (77,4)	7/31 (22,6)	0,895 §
	Feminino	26/33 (78,8)	7/33 (21,2)	
Peso ao nascer (g)	Até 1499	4/8 (50,0)	4/8 (50,0)	0,080€
	1500 a 2499	19/25 (76,0)	6/25 (24,0)	
	2500 ou mais	27/31 (87,1)	4/31 (12,9)	
Idade gestacional (semanas)	<37	14/23 (60,9)	9/23 (39,1)	0,022
	37 ou mais	32/36 (88,9)	4/36 (11,1)	
Motivo da intubação	Esforço respiratório	18/29 (62,1)	11/29 (37,9)	0,006 £
	Cirurgia	32/35 (91,4)	3/35 (8,6)	
Pneumonia associada	Não	44/56 (78,6)	12/56 (21,4)	0,999 £
	Sim	6/8 (75,0)	2/8 (25,0)	
Diagnóstico no Pré-natal	Não	43/56 (76,8)	13/56 (23,2)	0,673 £
	Sim	7/8 (87,5)	1/8 (12,5)	
Idade na cirurgia (dias)	1 ou 2	25/31 (80,7)	6/31 (19,3)	0,636 §
	3 ou mais	25/33 (75,8)	8/33 (24,2)	
Substituição esofágica	Não	46/60 (76,7)	14/60 (23,3)	0,568 £
	Sim	4/4 (100,0)	0/4 (0,0)	
Complicações precoces	Sim	41/51 (80,4)	10/51 (19,6)	0,457 £
	Não	9/13 (69,2)	4/13 (30,8)	
Complicações tardias	Sim	37/43 (86,1)	6/43 (13,9)	0,021
	Não	12/20 (60,0)	8/20 (40,0)	

§teste do Qui-quadrado de Pearson; £teste exato de Fisher.

anastomose primária de esôfago a mais utilizada. De um total de 64 cirurgias realizadas, 45 (70,3%) seguiram essa técnica. Apesar dos avanços na técnica cirúrgica, na anestesia e nos cuidados pré e pós-operatórios desses pacientes, ainda ocorrem complicações graves nos pacientes operados, sendo as principais: estenose e deiscência da anastomose, refluxo gastro-esofágico, desconforto respiratório, infecções e dismotilidade esofágica^{1,3,8,12}. Neste estudo, 79,7% dos pacientes apresentaram algum tipo de complicação precoce e 67,2% alguma complicação tardia.

Das complicações precoces observadas, as mais frequentes foram as infecciosas, tendo quase 20% dos pacientes deste grupo evoluído para óbito. Dentre as complicações tardias, mais bem estudadas em outros trabalhos semelhantes a este, constata-se que as de natureza gastrointestinal e respiratória são as mais frequentes. O refluxo gastroesofágico, que no presente estudo foi a complicação tardia mais comum, afetou 37,5% das crianças, valor levemente inferior às taxas de 40 a 65% relatadas em revisões^{1,3,4}. A taxa de ocorrência de estenose esofágica foi de 20,3%, enquanto a literatura apresenta

porcentagens entre 30 e 64%^{1,3,8}. As complicações respiratórias mais encontradas são: infecções respiratórias recorrentes (18,7%), broncoespasmo (17,1%), episódios de asfixia (14%) e traqueomalácia (4,7%). Tais taxas foram semelhantes às encontradas em outros estudos recentes^{4,11,15}.

Ainda sobre o perfil dos pacientes operados para correção de atresia de esôfago no HC-UFG, não houve diferença significativa na proporção de crianças do sexo masculino e feminino, apesar da literatura afirmar que a condição é mais prevalente em meninos. A média de idade gestacional (IG) foi de 37 semanas e de peso ao nascer foi de 2412g, um pouco mais baixas do que encontrado em algumas revisões, em que a média era de 38 semanas de IG e 2557g de peso. O índice de pacientes diagnosticados intraútero (12,5%) foi muito inferior ao ideal, apesar de estar coincidente com a literatura¹. Essa porcentagem tão pequena se deve, provavelmente, à baixa especificidade dos achados ultrassonográficos sugestivos de AE. A média de idade no momento da cirurgia foi de 4 dias, exatamente a mesma de um trabalho semelhante publicado na Coreia do Sul em 2010, mas superior a média de 2 dias de vida, encontrada em estudo americano publicado em 2014^{2,8}.

A atresia de esôfago possui alta morbidade e, dependendo das malformações e outros fatores associados, a mortalidade desses pacientes aumenta significativamente. A porcentagem de óbitos encontrada foi de 21,9%, mais elevada do que as taxas de 5 a 13% encontrada em hospitais norte-americanos^{6,7}, mas semelhante às encontradas em instituições asiáticas (16,5% a 20%)^{8,9,13}. De acordo com o mais recente critério de classificação de risco, Spitz, o prognóstico dos recém nascidos depende de diversos fatores, dentre eles, se destacam o peso ao nascimento e presença ou ausência de anomalias cardíacas^{1,3}. Este estudo apresentou relevância significativa na associação do óbito dos recém-nascidos com o nascimento pré-termo, achado já relatado em outros trabalhos⁸, e com a intubação por esforço respiratório. Este último, porém, no IC = 95%, não foi uma variável com relevância significativa independente. Suspeita-se que os pacientes foram intubados por esforço respiratório devido à baixa idade gestacional. Tal procedimento ainda não é considerado como interferente no prognóstico pelas classificações de risco propostas até o momento. No entanto, a intubação por esforço se associa a um dos parâmetros propostos pela classificação de Montreal: dependência de ventilação mecânica¹⁶.

Concluimos que o nascimento pré-termo mostrou-se o único fator de risco independentemente associado ao óbito pós correção cirúrgica de atresia de esôfago, sendo

que tais pacientes tiveram 5,1 vezes mais chances de evoluírem a óbito do que os não expostos a esse risco. A intubação por esforço respiratório também se associa à maior mortalidade, porém não de forma independente.

Outra conclusão importante do trabalho é a irrelevância do tempo de vida no momento da cirurgia como fator de risco para o óbito. Quase 50% dos recém-nascidos foram operados precocemente, até o segundo dia de vida, entretanto não houve diferença estatisticamente significativa em termos de mortalidade em relação aqueles operados com três ou mais dias de vida. Isso indica que a correção cirúrgica da atresia de esôfago não deve ser vista como emergencial e que o preparo pré-operatório, incluindo o tratamento e estabilização de complicações e comorbidades é essencial.

Apesar dos avanços no suporte clínico, nas técnicas e aparatos cirúrgicos, o tratamento da atresia de esôfago ainda permanece um desafio. A AE é uma condição que frequentemente deixa sequelas e, portanto, os pacientes que sobrevivem após o tratamento cirúrgico precisam de seguimento multidisciplinar adequado.

REFERÊNCIAS

1. Pinheiro PFM, Simões e Silva AC, Pereira RM. Current knowledge on esophageal atresia. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(28):3662-72.
2. Sulkowski J, Cooper J, Lopez J, Jadcherla Y, Cuenot A, Mattei P, et al. Morbidity and mortality in patients with esophageal atresia. *Surgery.* 2014; 156(2):483-91.
3. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2:24.
4. Ijsselstijn H, van Beelen NW, Wijnen RM. Esophageal atresia: long-term morbidities in adolescence and adulthood. *Dis Esophagus.* 2013; 26(4):417-21.
5. Teague WJ, Karpelowsky J. Surgical management of oesophageal atresia. *Paediatr Respir Rev.* 2016; 19:10-5.
6. Choudhury SR, Ashcraft KW, Sharp RJ, Murphy JP, Snyder CL, Sigalet DL. Survival of patients with esophageal atresia: influence of birth weight, cardiac anomaly, and late respiratory complications. *J Pediatr Surg.* 1999; 34(1):70-3.
7. Engum SA, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR. Analysis of morbidity and mortality in 227 cases of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula over two decades. *Arch Surg.* 1995; 130(5):502-8.

8. Seo J, Kim DY, Kim AR, Kim DY, Kim SC, Kim IK, et al. An 18-year experience of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *Korean J Pediatr.* 2010; 53(6):705-10.
9. Okamoto T, Takamizawa S, Arai H, Bitoh Y, Nakao M, Yokoi A, et al. Esophageal atresia: Prognostic classification revisited. *Surgery.* 2009; 145(6):675-81.
10. Zani A, Eaton S, Hoellwarth ME, Puri P, Tovar J, Fasching G, et al. International survey on the management of esophageal atresia. *Eur J Pediatr Surg.* 2014; 24(1):3-8.
11. Connor MJ, Springford LR, Kapetanakis VV, Giuliani S. Esophageal atresia and transitional care – step 1: a systematic review and meta-analysis of the literature to define the prevalence of chronic long-term problems. *Am J Surg.* 2015; 209(4):747-59.
12. Michaud L, Gottrand F. Anastomotic strictures: conservative treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(1):18-9.
13. Niramis R, Tangkhabuanbut P, Anuntkosol M, Buranakitjaroen V, Tongsin A, Mahatharadol V. Clinical outcomes of esophageal atresia: comparison between the Waterston and the Spitz classifications. *Ann Acad Med Singapore.* 2013; 42(6):297-300.
14. Piro E, Schierz IAM, Giuffrè M, Cuffaro G, La Placa S, Antona V, et al. Etiological heterogeneity and clinical variability in newborns with esophageal atresia. *Ital J Pediatr.* 2018; 44(1):19.
15. van der Zee DC, van Herwaarden MYA, Hulsker CCC, Witvliet MJ, Tytgat SHA. Esophageal atresia and upper airway pathology. *Clin Perinatol.* 2017; 44(4):753-62.
16. Poenaru D, Laberge JM, Neilson IR, Guttman FM. A new prognostic classification for esophageal atresia. *Surgery.* 1993; 113(4):426-32.