



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

RODRIGO PASCHOAL BRAGA

**TRATAMENTO CIRÚRGICO VERSUS TRATAMENTO
CONSERVADOR NA PERFURAÇÃO ESOFÁGICA
BENIGNA. REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação de mestrado apresentada
à Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em
Cirurgia e Medicina Translacional.

ORIENTADOR: Prof. Titular Antonio José Maria Cataneo.

COORIENTADORES: Profa. Associada Daniele Cristina Cataneo.

Prof. Assistente Doutor Walmar Kerche de Oliveira.

Botucatu
2022

RODRIGO PASCHOAL BRAGA

**Tratamento Cirúrgico Versus Tratamento Conservador
na Perfuração Esofágica Benigna. Revisão Sistemática**

Dissertação de mestrado apresentada à
Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em
Cirurgia e Medicina Translacional.

ORIENTADOR: Prof. Titular Antonio José Maria Cataneo.

COORIENTADORES: Profa. Associada Daniele Cristina Cataneo.
Prof. Assistente Doutor Walmar Kerche de Oliveira.

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Braga, Rodrigo Paschoal.

Tratamento cirúrgico versus tratamento conservador na perfuração esofágica benigna: revisão sistemática / Rodrigo Paschoal Braga. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Antonio José Maria Cataneo
Coorientador: Daniele Cristina Cataneo
Coorientador: Walmar Kerche de Oliveira
Capes: 40102009

1. Perfuração esofágica. 2. Tratamento cirúrgico.
3. Tratamento conservador. 4. Revisão sistemática.

Palavras-chave: Cirurgia; Perfuração esofágica; Revisão sistemática; Tratamento cirúrgico; Tratamento conservador.

Dedicatória

Dedico a minha esposa, amiga e companheira **Michelle Harriz Braga** por estar sempre ao meu lado, nunca permitindo desistir dos meus sonhos e objetivos almejados.

Às minhas filhas **Isadora** e **Yasmin** por compreender minha ausência quando foi necessário.

Aos meus pais **Roberto** e **Angela** que com tanto sacrifício me deram a oportunidade e o privilégio de ser médico.

Aos meus sogros **José Fauzi Harriz** e **Tânia de Carvalho Harriz** que jamais mediram esforços para dar suporte a minha família quando necessário.

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Antônio José Maria Catâneo** que foi um verdadeiro orientador nesse projeto sempre solícito e disponível, compartilhando seu conhecimento e experiência.

Aos amigos **Juan Carlos LLanos, Claudia Nishida Hasimoto e Leonardo Pelafsky** por me acolherem e permitir o meu retorno a minha “casa” em Rubião Júnior: Faculdade de Medicina de Botucatu.

À **Marcia Fonseca Piagentini Cruz** assistente administrativa do programa de pós-graduação e **Marluci Betini**, bibliotecária do Campus da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Foram fundamentais na elaboração dessa dissertação, me ajudando sempre com paciência e alegria.

Epígrafe

*“Quanto mais você sua no treinamento, menos sangra
no campo de batalha”*

George S Patton

*“Não importa o tamanho da sua dedicação, você nunca
ganha nada sozinho”*

Rafael Nadal

Resumo

RESUMO

Introdução: A perfuração de esôfago é um evento bastante grave e necessita de imediata intervenção para que não seja fatal. O tratamento dessa moléstia pode ser tanto conservador como reparador da lesão. **Objetivo:** Avaliar qual das intervenções leva a menor mortalidade. **Método:** Foi realizada uma revisão sistemática de estudos que contemplassem os dois tipos de tratamento em pacientes com perfuração esofágica não neoplásica e estudassem o desfecho mortalidade. Foram pesquisadas as principais bases de dados sem restrição de idiomas usando os termos “perfuração esofágica” AND “tratamento cirúrgico” AND “tratamento conservador”. Foi realizada metanálise com o programa Review Manager 5.4.1 utilizando-se efeito randômico. Foi planejada também a análise de subgrupos: perfuração cervical versus torácica, tempo de perfuração maior e menor que 24h, perfuração iatrogênica versus não iatrogênica e sutura versus esofagectomia na intervenção reparadora. A qualidade da evidência e força da recomendação foram avaliadas pelo sistema GRADE. **Resultados:** foram selecionados 40 estudos com 1673 participantes. Todos os estudos são série de casos que por sua natureza apresentam risco crítico de viés pelos potenciais confundidores associados à perfuração e também ao paciente. O desfecho mortalidade foi avaliado pelos 40 estudos. Não houve diferença no risco de morte entre os dois tipos de tratamento (RR= 1,15; IC 95% 0,88 a 1,52; I^2 = 0%). Em 11 estudos foi possível separar a mortalidade segundo a etiologia. Na etiologia iatrogênica, 201 participantes, não houve diferença na mortalidade entre as intervenções (RR 1,36, IC 95% 0,64 a 2,91, I^2 = 4%). Na etiologia não iatrogênica, 165 pacientes, não houve diferença na mortalidade entre as intervenções (RR 0,92, IC 95% 0,43 a 1,95, I^2 = 0%). Não houve diferença na mortalidade quando comparada a etiologia iatrogênica com a não iatrogênica (RR 0,68, IC 95% 0,42 a 1,10, I^2 = 8%). A comparação da mortalidade da perfuração cervical com a torácica, só foi possível em oito estudos, 306 participantes, e não houve diferença na mortalidade entre os grupos (RR 0,69, IC 95% 0,27 a 1,76, I^2 = 24%). A mortalidade segundo a intervenção cirúrgica foi possível em 21 estudos, 504 participantes. Não houve diferença no risco de morte entre sutura e esofagectomia (RR 0,62; IC 95% 0,32 a 1,20; I^2 = 24%). Não foi possível combinar os estudos quanto ao tempo de internação em enfermaria e UTI. A qualidade da evidência pelo sistema GRADE foi considerada muito baixa e a força da recomendação avaliada pelos oito itens que a regem mostra que os dois tratamentos podem ser recomendados. **Conclusão:** conclui-se que tanto o tratamento conservador como o tratamento cirúrgico pode ser recomendado. Não foi possível mostrar diferenças entre os subgrupos e nem do tempo de internação entre os dois tratamentos.

Palavras chaves: Revisão sistemática, perfuração esofágica, tratamento cirúrgico, cirurgia, tratamento conservador.

Summary

SUMMARY

Introduction: Esophageal perforation is a very serious event and requires immediate intervention so that it is not fatal. The treatment of this disease can be both conservative and repairing the lesion. **Objective:** To assess which of the interventions leads to the lowest mortality. **Method:** A systematic review of studies was performed that contemplated both types of treatment in patients with non-neoplastic esophageal perforation and studied the mortality outcome. The main databases without language restrictions were searched using the terms “esophageal perforation” AND “surgical treatment” AND “conservative treatment”. Meta-analysis was performed with the Review Manager 5.4.1 program using random effect. The analysis of subgroups was also planned: cervical versus thoracic perforation, perforation time longer and shorter than 24h, iatrogenic versus non-iatrogenic perforation, and suture versus esophagectomy in the reparative intervention. The quality of evidence and strength of recommendation were assessed using the GRADE system. **Results:** 40 studies were selected with 1673 participants. All studies are case series that, by their nature, present a critical risk of bias due to potential confounders associated with perforation and also with the patient. The mortality outcome was evaluated by the 40 studies. There was no difference in the risk of death between the two types of treatment (RR= 1.15; 95% CI 0.88 to 1.52; $I^2= 0\%$). In 11 studies it was possible to separate mortality according to etiology. In the iatrogenic etiology, 201 participants, there was no difference in mortality between interventions (RR 1.36, 95% CI 0.64 to 2.91, $I^2= 4\%$). In the non-iatrogenic etiology, 165 patients, there was no difference in mortality between interventions (RR 0.92, 95% CI 0.43 to 1.95, $I^2= 0\%$). There was no difference in mortality when comparing iatrogenic and non-iatrogenic etiologies (RR 0.68, 95% CI 0.42 to 1.10, $I^2= 8\%$). Comparison of mortality from cervical perforation with thoracic perforation was only possible in eight studies, 306 participants, and there was no difference in mortality between the groups (RR 0.69, 95% CI 0.27 to 1.76, $I^2= 24\%$). Mortality according to surgical intervention was possible in 21 studies, 504 participants. There was no difference in the risk of death between suture and esophagectomy (RR 0.62; 95% CI 0.32 to 1.20; $I^2= 24\%$). It was not possible to combine the studies regarding the length of stay in the ward and the ICU. The quality of evidence by the GRADE system was considered very low and the strength of the recommendation evaluated by the eight items that govern it shows that both treatments can be recommended. **Conclusion:** it is concluded that both conservative treatment and surgical treatment can be recommended. It was not possible to show differences between the subgroups or the length of stay between the two treatments.

Keywords: Systematic review, esophageal perforation, surgical treatment, surgery, conservative treatment.

Lista de Ilustrações

Figura 1:	Fluxograma dos estudos encontrados, avaliados e incluídos na busca atualizada em 23/02/2022	34
Figura 2:	Metanálise da mortalidade na perfuração esofágica. Comparação do tratamento conservador com o tratamento cirúrgico. Não houve diferença no risco de morte entre os dois tipos de tratamento (RR= 1,15; IC 95% 0,88a 1,52; I ² = 0%)	40
Figura 3:	Mortalidade na etiologia iatrogênica. Não houve diferença entre os grupos (RR 1,36, IC 95% 0,64 a 2,91, I ² = 4%)	41
Figura 4:	Mortalidade na etiologia não iatrogênica. Não houve diferença entre os grupos (RR 0,92, IC 95% 0,43 a 1,95, I ² = 0%)	41
Figura 5:	Mortalidade segundo a etiologia. Não houve diferença entre os grupos (RR 0,68, IC 95% 0,42 a 1,10, I ² = 8%)	42
Figura 6:	Não houve diferença na mortalidade entre a perfuração cervical e a perfuração torácica (RR 0,69, IC 95% 0,27 a 1,76, I ² = 24%)	43
Figura 7:	Mortalidade segundo a intervenção cirúrgica. Não houve diferença no risco de morte entre os dois tipos de intervenção cirúrgica (RR 0,62; IC 95% 0,32 a 1,20; I ² = 24%)	43

Lista de Quadros

Quadro 1: Características dos estudos incluídos	35
Quadro 2: Tempo de internação total e na UTI	44
Quadro 3: Sumario do desfecho primário no sistema GRADE.....	45

Sumário

RESUMO**SUMMARY****LISTA DE ILUSTRAÇÕES****LISTA DE QUADROS**

1. INTRODUÇÃO	20
2. JUSTIFICATIVA.....	23
3. OBJETIVO	25
4. MÉTODO.....	27
4.1 - Critérios empregados para inclusão dos estudos para esta revisão	27
4.2 - Métodos para identificação dos estudos	27
4.3 - Estratégia de busca para identificação dos estudos	28
4.4 - Seleção dos estudos	28
4.5 - Extração e gerenciamento de dados.....	28
4.6 - Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos	29
4.7 - Quantificação do Efeito da Intervenção	29
4.8 - Quantificação da heterogeneidade	29
4.9 - Síntese dos resultados.....	30
4.10 - Análise de subgrupos.....	30
4.11 - Qualidade da evidência e força da recomendação	30
4.12 - Parecer ético	30
4.13 - Registro da revisão	31
5. RESULTADOS.....	33
5.1 - Descrição dos estudos	33
5.1.1 - Resultados da busca.....	33
5.1.2 - Estudos incluídos	35
5.1.3 - Outras características dos estudos	37
5.1.4 - Estudos excluídos	38
5.1.5 - Risco de viés nos estudos incluídos.....	38
5.2 - Efeito das intervenções	39
5.2.1 - Desfecho Mortalidade (conservador x cirúrgico)	39
5.2.2 - Análise de subgrupo segundo a etiologia.....	40

5.2.2.1 - Análise de subgrupo de etiologia iatrogênica (conservador X cirúrgico).....	40
5.2.2.2 - Análise de subgrupo de etiologia não iatrogênica (conservador X cirúrgico).....	41
5.2.2.3 - Análise da mortalidade segundo a etiologia (iatrogênico X não iatrogênico).....	42
5.2.3 - Análise da mortalidade segundo a localização da perfuração (cervical X torácica)	42
5.2.4 - Análise da mortalidade segundo a intervenção cirúrgica (Sutura X Esofagectomia)	43
5.2.5 - Tempo de internação total e na UTI	44
5.3 - Qualidade da evidência.....	45
5.4 - Força de recomendação	45
6. DISCUSSÃO	48
6.1 - Resumo dos principais resultados	48
6.2 - Completude e aplicabilidade da evidência	48
6.3 - Qualidade da evidência e força da recomendação	49
6.4 - Potenciais vieses no processo de revisão.....	49
6.5 - Acordos e desacordos com outros estudos ou revisões	50
7. CONCLUSÕES	53
7.1 - Importância para a prática.....	53
7.2 - Importância para a pesquisa	53
8. REFERÊNCIAS.....	55
APÊNDICE	63

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A perfuração de esôfago é uma condição extremamente grave com elevada morbi-mortalidade. Trata-se de uma doença de baixa prevalência, mas de tratamento complexo com manifestações clínicas agudas, por isso o ideal é que os pacientes sejam encaminhados para hospitais terciários que dispõe de equipe multidisciplinar¹. A taxa de mortalidade descrita na literatura é bastante variável e depende muito da etiologia, do local da perfuração, e do intervalo entre a perfuração e o início do tratamento, esse considerado importante fator prognóstico². Dados históricos de antes do surgimento do antibiótico, relatam mortalidade de até 90%³. Com as medidas terapêuticas adotadas precocemente, dentro das primeiras 24hs, a mortalidade ocorre em 10-25% podendo aumentar para 40-60% quando o tratamento ocorre após 48hs⁴⁻⁹.

A etiologia mais comum da perfuração esofágica é a iatrogênica ou instrumental (Apêndice 1)¹⁰, podendo ocorrer tanto em procedimentos diagnósticos como terapêuticos, sendo que os procedimentos endoscópicos correspondem até 60% dos casos¹¹. Demais causas de perfuração iatrogênica ocorre durante a passagem de sonda nasogástrica, intubação difícil orotraqueal, traqueostomia percutânea, cirurgias no mediastino para ressecção de câncer de pulmão, operações na coluna cervical e na tireóide¹². Outra etiologia é a perfuração esofágica espontânea sendo a mais conhecida a Síndrome de Boerhaave, usualmente em decorrência de vômitos violentos e prolongados (Apêndice 2)¹⁰. A perfuração espontânea pode ocorrer também devido a lesões esofágicas ou contíguas ao esôfago, como úlcera de Barrett, neoplasia de esôfago, linfoma, carcinoma brônquico, leiomioma, aneurisma de aorta, infecções esofágicas etc. Existe também a etiologia traumática (Apêndice 3)¹⁰, que pode ser dividida em extra luminal (ferimento penetrante), devido a arma branca ou projétil de arma de fogo, com incidência menor que 1 %¹³ ou intraluminal, provocado por corpo estranho deglutido.

O esôfago tem como particularidade anatômica a ausência de serosa, além de estar envolto por um tecido areolar frouxo que na presença da perfuração ocorre uma rápida contaminação (cervical, torácica ou abdominal) por bactérias, enzimas digestivas, bile e conteúdo gástrico, levando a intenso processo inflamatório e infeccioso com quadro de mediastinite, pneumonia e empiema¹⁴.

O tratamento da perfuração esofágica pode ser tanto a reparação cirúrgica da lesão, como também a conduta conservadora esperando que haja a cicatrização por segunda intenção. Na escolha do tratamento é levado em conta tanto a etiologia, como o tempo decorrido desde a perfuração até o diagnóstico e também do local da perfuração, sendo que a perfuração do esôfago abdominal sempre exige cirurgia já que a cavidade peritoneal foi violada. O tratamento conservador consiste em suspensão de toda ingestão oral, antibióticos de amplo espectro, suporte nutricional e drenagem. No tratamento cirúrgico, além das medidas acima, é feito também reparo, remoção ou exclusão da zona lacerada¹⁵.

O sucesso no tratamento da perfuração esofágica seja ele reparador ou conservador aumentou ao longo dos anos com o surgimento de antibióticos de amplo espectro, para debelar ou não deixar evoluir a infecção, e uso da nutrição parenteral, pois a suspensão da ingestão oral é primordial para a reparação da lesão¹⁶. A evolução da medicina de modo geral também foi importante no tratamento da perfuração esofágica, no tratamento cirúrgico houve grande avanço do manejo anestésico nos pacientes críticos, houve melhora nos cuidados intensivos de pós-operatório e no desenvolvimento tecnológico de material e técnica cirúrgica¹.

Os princípios fundamentais do tratamento seja ele reparador ou conservador deve ser reconhecer o quadro séptico, cessar, drenar ou controlar o extravasamento do conteúdo esofágico, manter uma nutrição adequada e administrar antibióticos para aumentar e melhorar a resposta imune¹⁵.

Porém a perfuração esofágica ainda continua um grande desafio, mesmo para o cirurgião experiente, devido a sua alta morbimortalidade e pela existência de muitas controvérsias no manejo, devendo ser tratada preferencialmente num centro de referência com experiência e equipe multidisciplinar. Além dos fatores já comentados que norteiam o tratamento como o local da perfuração, tempo decorrido da perfuração ao diagnóstico e etiologia, também deve ser levada em conta a extensão da contaminação e doença esofágica prévia¹⁷.

Justificativa

2. JUSTIFICATIVA

A perfuração esofágica, como descrita previamente, é uma condição extremamente grave cujas medidas e tomadas de decisões clínicas devem ser feitas rapidamente para evitar um desfecho sombrio. Não existe um tratamento padronizado, assim se justifica realizar esta revisão sistemática para tentar avaliar a superioridade de uma estratégia terapêutica frente à outra.

Objetivo

3. OBJETIVO

Avaliar por meio de uma revisão sistemática qual o melhor tratamento na perfuração esofágica benigna, tratamento cirúrgico ou manejo conservador, e avaliar também a mortalidade segundo a etiologia (iatrogênica versus não iatrogênica), segundo o local da perfuração (cervical versus torácica) e segundo a intervenção cirúrgica empregada (sutura versus esofagectomia).

Método

4. MÉTODO

Revisão sistemática de estudos que contemplem tanto o tratamento cirúrgico reparador da lesão, como o tratamento conservador, para a perfuração esofágica não neoplásica.

4.1 - Critérios empregados para inclusão dos estudos para esta revisão

Tipos de estudo: estudos experimentais ou observacionais (com pelo menos 20 pacientes) que tenham empregado, as intervenções conservadoras e cirúrgicas reparadoras para tratamento da perfuração esofágica não neoplásica.

Tipos de participantes: pacientes com perfuração esofágica não neoplásica, sem restrição de sexo e idade.

Tipos de intervenção: o tratamento cirúrgico reparador foi definido como modalidades que tenham acesso direto à perfuração ou manipulação esofágica para resolução da mesma, como sutura, sutura com reforço feito de patch muscular ou peritoneal, derivação de trânsito com estomias, colocação de tubo T, passagens de stents e esofagectomia. O tratamento conservador inclui além das medidas clínicas como suspensão da ingesta oral, antibióticos de amplo espectro e suporte nutricional, também modalidades que não reparam diretamente a lesão, mas podem ser invasivas para que seja drenado o conteúdo extravasado da perfuração.

Tipos de desfecho:

Primário: mortalidade global,

Secundário: tempo de internação total e tempo de permanência na UTI.

4.2 - Métodos para identificação dos estudos

Foram consultadas as seguintes bases de dados eletrônicas, sem qualquer restrição de idioma, no período de 1966 a 2021: Biblioteca Virtual Saúde (BVS), Cochrane, Embase, Lilacs, Pubmed, Scopus, Web of Science e Cinhal. Foi também consultada o site clinicaltrial.gov na procura de estudos em andamento.

4.3 - Estratégia de busca para identificação dos estudos

A estratégia de busca foi composta pelos termos esophageal perforation or esophageal perforations or perforacion del esófago or perfuração esofágica AND surgery or operative therapy or operative procedures or invasive procedures or perioperatives procedures or intraoperative procedures or cirurgia or operações or procedimientos intraoperatorios or procedimientos invasivos or procedimientos cirúrgicos AND conservative treatment or conservative treatments or conservative management or conservative managements or consevative therapy or conservative therapies or tratamiento conservador or tratamiento conservador or conducta conservadora or terapia conservadora or monitoramento conservador (Apêndice 4).

4.4 - Seleção dos estudos

Dois dos pesquisadores independentemente examinaram os títulos e resumos removendo os artigos irrelevantes e recuperando os textos completos que cumprem os critérios de elegibilidade estabelecidos. Os desacordos foram resolvidos por consenso com a participação de todos os autores.

4.5 - Extração e gerenciamento de dados

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos por dois pesquisadores independentemente. Foram utilizados quadros usando o programa WORD para a coleta e organização das informações de interesse. Informações gerais do artigo (autor, país, ano de publicação, período de seguimento, tipo de estudo). Dados demográficos (número total de pacientes, sexo e idade). Etiologia e local da perfuração, tempo decorrido entre o diagnóstico e o tratamento efetuado, tipo de intervenção (conservador ou reparador).

Modalidade da intervenção:

Conservador quando não é realizada qualquer intervenção sobre o esôfago apenas medidas como jejum, nutrição parenteral, antibiótico e drenagem do conteúdo extravasado.

Reparador quando são realizadas intervenções sobre o esôfago como sutura, drenagem da perfuração com inserção de tubo T ou stent via endoscopia, bypass/derivação ou esofagectomia.

4.6 - Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

Dois pesquisadores avaliaram independentemente o risco de viés de cada estudo e eventuais desacordos foram resolvidos por consenso ou com a consulta de uma terceira parte. Para a análise de risco de viés nos estudos experimentais se encontrados seria utilizada a ferramenta 'Risk of bias' para revisões Cochrane¹⁸, e para os estudos observacionais a ferramenta Acrobat 1.0.0¹⁹.

4.7 - Quantificação do Efeito da Intervenção

Foi feita uma análise quantitativa pela combinação dos resultados desde que não houvesse heterogeneidade substancial. Desfechos dicotômicos foram apresentados como razão de risco (RR) com o seu correspondente intervalo de confiança (IC) a 95%. Para os desfechos contínuos foi planejado analisar as diferenças de média (DM) com o correspondente IC a 95%.

4.8 - Quantificação da heterogeneidade

Para quantificar as inconsistências dos estudos empregados na metanálise foi utilizado o teste de heterogeneidade $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$, sendo Q o qui-quadrado e, df (degree of freedom) o grau de liberdade. Foi considerada presença de heterogeneidade substancial quando $I^2 > 75\%$. Neste caso, a variabilidade nas estimativas e efeito podem ser frutos da heterogeneidade ao invés de erro amostral²⁰, sendo imprópria a realização da metanálise.

4.9 - Síntese dos resultados

Foi proposto utilizar um modelo de efeito aleatório de acordo com o método de Mantel-Haenszel de metanálise²¹. Foi escolhido o modelo de efeitos aleatórios devido a natureza dos estudos observacionais serem heterogêneos por natureza²². A análise foi feita com o programa Review Manager 5.4.1. Os desfechos analisados foram considerados com intervalo de confiança (IC) de 95%. Os resultados foram sumarizados com auxílio do gráfico de floresta no qual cada linha horizontal representa um estudo incluído. O efeito estimado é representado por um quadrado e o tamanho do quadrado corresponde ao peso do estudo em questão. A estimativa do efeito combinado é representada por um diamante localizado na base do gráfico.

4.10 - Análise de subgrupos

Foi planejada a realização das seguintes análises de subgrupos:

- 1 - Segundo a localização da perfuração (cervical, torácica)
- 2 - Segundo o tempo da perfuração (maior que 24 horas, menor que 24 horas)
- 3 - Segundo a etiologia da perfuração (iatrogênica, não iatrogênica)
- 4 - Segundo a intervenção cirúrgica (sutura versus esofagectomia)

4.11 - Qualidade da evidência e força da recomendação

Foram usados os princípios do sistema GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) para avaliar a qualidade da evidência e força da recomendação do desfecho mortalidade e construída uma tabela de resumo usando o software GRADE²³.

4.12 - Parecer ético

O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) e obteve dispensa de parecer ético, por se tratar de revisão sistemática.

4.13 - Registro da revisão

Esta revisão foi submetida e aprovada na base internacional de registro prospectivo de revisões sistemáticas da Universidade de York conhecida como Internacional Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) com a seguinte identificação: CRD42019146557.

Resultados

5. RESULTADOS

5.1 - Descrição dos estudos

5.1.1 - Resultados da busca

Resultados da pesquisa: As pesquisas realizadas nas bases eletrônicas para detecção dos estudos para inclusão foram realizadas em 2020 e atualizada em 23/02/2022 (Apêndice 4). As palavras chaves utilizadas foram: perfuração esofágica AND tratamento cirúrgico AND tratamento conservador, as neoplasias foram excluídas manualmente de cada estudo. Foram encontrados 1393 resultados colhidos nas diversas bases: COCHRANE (1 resultado), EMBASE (378 resultados), LILACS (4 resultados), PUBMED (305 resultados), SCOPUS (538 resultados), Cinhal (21 resultados) e WEB OF SCIENCE (146 resultados). Cinco estudos foram identificados através de outras fontes. Após exclusão de 258 duplicatas restaram 1140 estudos. Verificou-se após análise inicial dos respectivos títulos e resumos, que 1078 artigos não se encaixavam nos critérios de inclusão do estudo. Para a leitura completa do texto 62 estudos foram eleitos, desses 22 foram excluídos com razões apresentadas na figura 1. Assim foram incluídos 40 estudos.

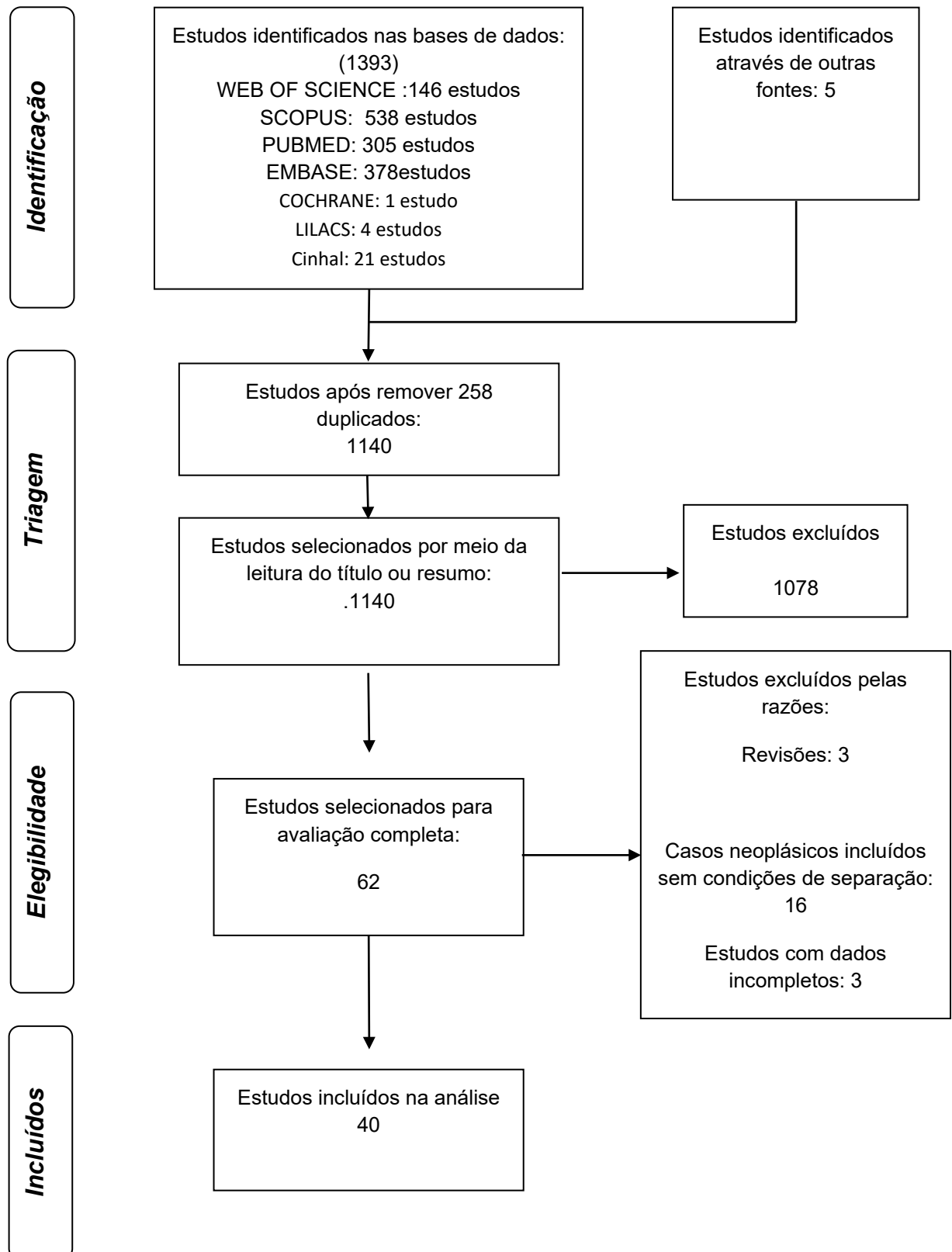


Figura 1: Fluxograma dos estudos encontrados, avaliados e incluídos na busca atualizada em 23/02/2022

5.1.2 - Estudos incluídos

As características dos 40 estudos incluídos com 1673 participantes estão apresentadas no quadro abaixo:

Quadro 1: Características dos estudos incluídos²⁴⁻⁶³

Autor: País: Ano:	Tratamento Conservador	Tratamento Cirúrgico	Mortalidade	Conservador	Cirúrgico	Etiologia
1-Aghajanzadeh Irã, 2014 N=26	5	21	2	0	2	
2-Bayran Turquia, 2015 N=34	2	32	9	0	9	Boerhaave=3 latrogênico=6
3-Berry EUA, 1973 N=30	14	16	3	0	3	Corpo Estranho=1 latrogênico=2
4-Brinkmann Alemanha, 2021 N=58	38	20	7	5	2	
5-Chao Taiwan, 2005 N=28	1	27	3	0	3	
6-Cheynel França, 2002 N=40	7	32	7 *01 caso no tratamento	*Semtto	5	Boerhaave=3 latrogenico=4
7-Deng China, 2021 N=22	4	18	1	0	1	Boerhaave=1
8-Erwall Suecia, 1984 N=44	24	20	5	3	2	Boerhaave=1 latrogenico=4
9-Flynn EUA, 1989 N=69	18	51	6	2	4	
10- Goldstein Islândia, 1982 N=44	12	32	14	4	10	
11- Graeber EUA, 1987 N=30	6	24	4	2	2	Boerhaave=1 latrogênico=3
12-Griffiths Inglaterra, 2009 N=34	11	23	8	2	6	Boerhaave=5 latrogenico=3
13- Gupta India, 2004 N=46	20	26	7	5	2	Boerhaave=4 Corpo estranho=1 latrogenico=2
14-Java herzadehIrã, 2006 N=23	3	20	4	0	4	Corpo estranho=1 latrogenico=2 Outros=1

15-Kim Coréia do Sul, 2021 N=79	39	40	7	3	4	Boerhaave=3 Corpo estranho=2 latrogenico=1 Outros=1
16-Kotsis Hungria, 1997 N=29	8	21	7	1	6	Boerhaave=2 Corpo estranho=1 latrogenico=2 Trauma=1 Outros=1
17-Kroepil Alemanha, 2013 N=22	4	18	4	1	3	Boerhaave=3 latrogênico=1
18-Kuppusamy EUA, 2011 N=81	33	48	3	2	1	
19-Liu Taiwan, 2015 N=61	34	27	8	4	4	Boerhaave=2 Corpo estranho=2 latrogênico=3 Trauma=1
20- Lyons EUA, 1978 N=31	11	18	8	1	7	Boerhaave=4 Corpo estranho=1 latrogênico=3
21- Pla Espanha, 2005 N=21	6	15	4	1	3	Boerhaave=2 latrogênico=1 Trauma=1
22-MinnichEUA 2011 N=81	45	36	9	5	4	Boerhaave=2 latrogênico=7
23-Mizutani Japão, 1997 N=22	16	6	5	4	1	
24-Moghissi Inglaterra, 1988 N=39	15	24	13	4	9	
25-Platel França, 1997 N=34	10	34	4	0	4	
26-Port EUA, 2003 N=23	5	18	1	1		
27- Reeder EUA, 1995 N=33	6	27	3	0	3	Boerhaave=1 latrogênico=2
28- Rubikas Lituânia, 2004 N=58	14	44	8	0	8	
29- Sawyers EUA, 1975 N=64	20	41	20	11	9	
30-Sengul Turquia, 2013 N=22	13	9	5	4	1	Boerhaave=1 Corpo Estranho=3

31-Shaffer EUA, 1992 N=25	12	13	1	0	1	
32-Shaker Inglaterra, 2010 N=27	4	23	5	1	4	
33-Sudarshan Canada, 2016 N=41	20	21	2	0	2	Boerhaave=2
34-Triggiani Italia, 1977 N=28	10	18	0	0	0	
35-Troja Alemanha, 2010 N=21	11	10	3	2	1	Boerhaave=1 Corpo Estranho =1 Iatrogênico=1
36-Vinh Vietnã, 2019 N=65	2	63	0	0	0	
37-Vallbohmer Alemanha, 2010 N=43	8	35	2	1	1	Boerhaave=1 Iatrogênico=1
38- Vogel EUA, 2005 N=47	39	8	2	1	1	Boerhaave=1 Iatrogênico=1
39-Rosoff EUA, 1974 N=61	17	44	14	3	11	Boerhaave=2 Iatrogênico=7 Trauma=4 Outros=1
40-Zambudio Espanha, 2000 N=23	8	15	5	0	5	

5.1.3 - Outras características dos estudos:

Todos os 40 estudos selecionados²⁴⁻⁶³ são unicêntricos e retrospectivos, com um total de 1673 pacientes. A etiologia mais frequente foi a iatrogênica que corresponde a 53% dos casos, seguida da perfuração espontânea em 23,3%, corpo estranho 13%, traumática 9% e outras 1,7%. A mortalidade geral foi de 13,2%; 575 (34,3%) pacientes foram submetidos ao tratamento conservador, 73 morreram (12,7%), e dos 1098 (65,7%) submetidos ao tratamento cirúrgico, 149 morreram (13,6%). As perfurações torácicas foram as mais prevalentes com incidência de 58,5%, seguida da cervical 25% e por último abdominal com 16,5%.

5.1.4 - Estudos excluídos:

Foram excluídos 22 estudos pelas seguintes razões: três deles eram revisões, 16 estudos tinham casos de neoplasia incluídos sem condições de separação e três estudos com dados incompletos.

5.1.5 - Risco de viés nos estudos incluídos:

Todos os estudos encontrados são série de casos com pacientes tratados no mesmo serviço com intervenções diferentes (cirúrgico reparador ou conservador). Como não existe especificamente uma forma de avaliação do risco de viés de série de casos, mas os estudos apresentaram pacientes do mesmo serviço com intervenções diferentes estudadas retrospectivamente, consideramos o tratamento cirúrgico como casos, e o conservador como controle, assim aplicamos o instrumento para avaliação de risco de viés para estudos observacionais retrospectivos de caso-controle.

Dos sete domínios avaliados:

- 1 - Confundimento: todos os estudos apresentaram potenciais confundidores associados à perfuração, como etiologias diferentes, tempo decorrido da perfuração até a intervenção, local da perfuração, etc, além dos dados inerentes aos participantes como idade e comorbidades, portanto esse domínio foi considerado crítico em todos os estudos. Esses confundidores poderiam ser minimizados se houvesse possibilidade de fazer análise de subgrupos.
- 2 - Seleção dos participantes: em todos os estudos os casos foram selecionados da mesma fonte que os controles, mas a escolha do tratamento não foi descrita como aleatória, portanto, este domínio foi considerado crítico em todos os estudos.
- 3 - Aferição da intervenção: existe total confiança de que a mensuração da intervenção foi correta, pois os casos foram operados e os controles não, portanto para este domínio houve baixo risco de viés.
- 4 - Não recebimento da intervenção atribuída: todos os indivíduos receberam a intervenção que lhe foi atribuída, portanto para este domínio houve baixo risco de viés.

-
- 5 - Perdas: neste tipo de estudo não é possível avaliar este domínio, pois na série de casos os autores não relatam os pacientes que não entraram na série, portanto este domínio foi considerado sem informações para julgamento.
 - 6 - Aferição nos desfechos: existe total confiança na aferição dos desfechos, pois o desfecho primário foi mortalidade, e os secundários foram o tempo de internação hospitalar e em UTI, portanto para este domínio houve baixo risco de viés.
 - 7 - Relato seletivo de desfecho: não foram relatados desfechos com resultados significativos na maioria dos estudos, e como em nosso estudo o desfecho que mais importa é a mortalidade, somente um estudo⁵² mostrou resultado significativamente menor para mortalidade no tratamento cirúrgico, portanto para este domínio foi considerado baixo risco de viés.

Desde que em dois domínios houve risco crítico de viés os estudos foram considerados com viés crítico.

5.2 - Efeito das intervenções

5.2.1 - Desfecho Mortalidade (conservador x cirúrgico)

Este desfecho foi avaliado pelos 40 estudos²⁴⁻⁶³, com 1673 participantes. Dos 575 pacientes submetidos ao tratamento conservador 73 morreram (12,7%), e dos 1098 submetidos ao tratamento cirúrgico 149 morreram (13,6%). Não houve diferença no risco de morte entre os dois tipos de tratamento (RR= 1,15; IC 95% 0,88 a 1,52; $I^2= 0\%$) (figura 2).

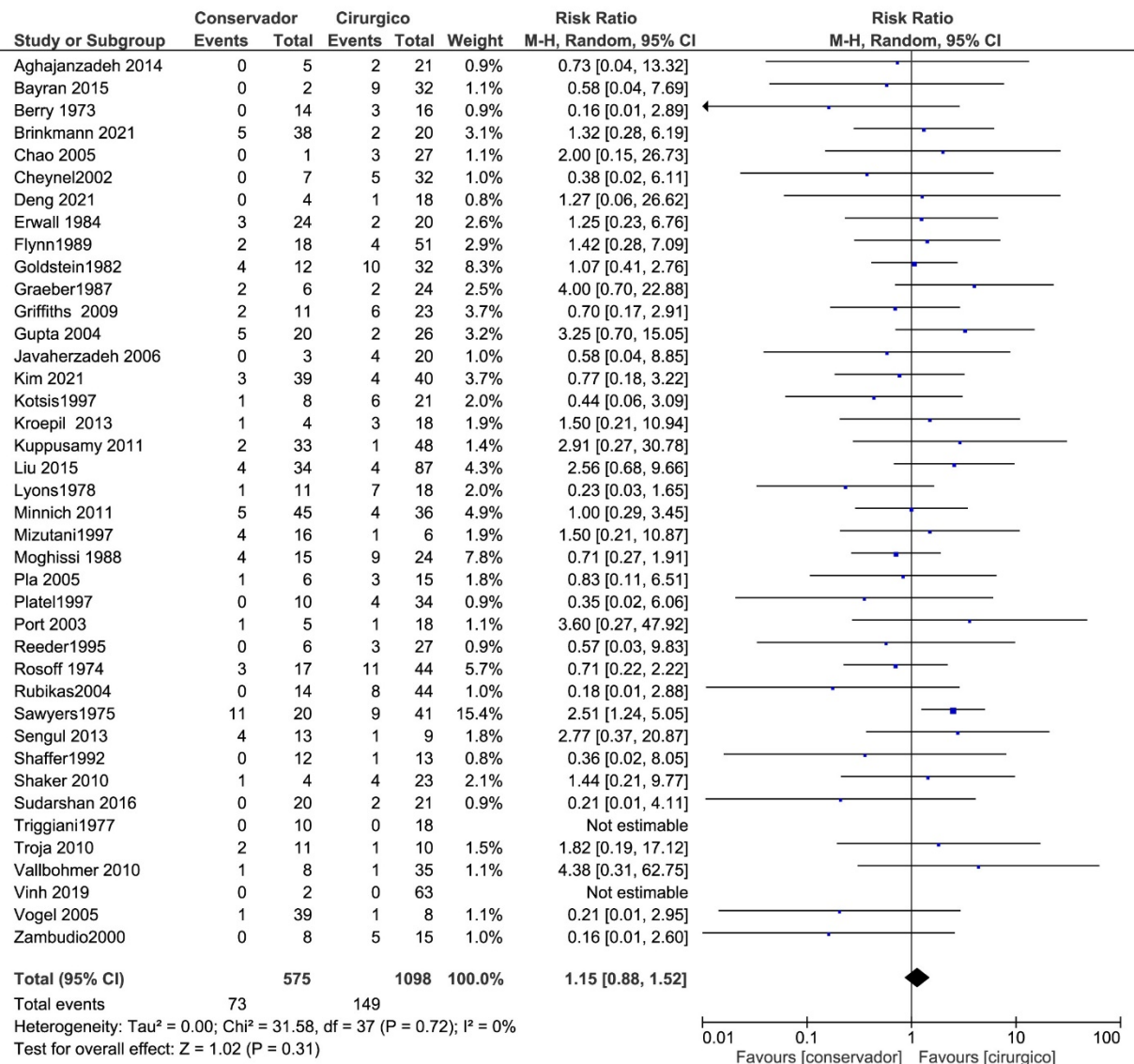


Figura 2- Metanálise da mortalidade na perfuração esofágica. Comparação do tratamento conservador com o tratamento cirúrgico. Não houve diferença no risco de morte entre os dois tipos de tratamento (RR= 1,15; IC 95% 0,88a 1,52; I²= 0%).

5.2.2 - Análise de subgrupo segundo a etiologia

Somente em 11 estudos foi possível separar a mortalidade segundo a etiologia^{25,34-36,39,40,43,44,58,60,62}.

5.2.2.1 - Análise de subgrupo de etiologia iatrogênica (conservador X cirúrgico)

Na etiologia iatrogênica, dos 69 pacientes submetidos ao tratamento conservador, 11 morreram (15,9%), e dos 132 submetidos ao tratamento cirúrgico 18 morreram (13,6%). Não houve diferença na mortalidade entre os grupos conservador e cirúrgico na etiologia iatrogênica (RR 1,36, IC 95% 0,64 a 2,91, I²= 4%), (figura 3)

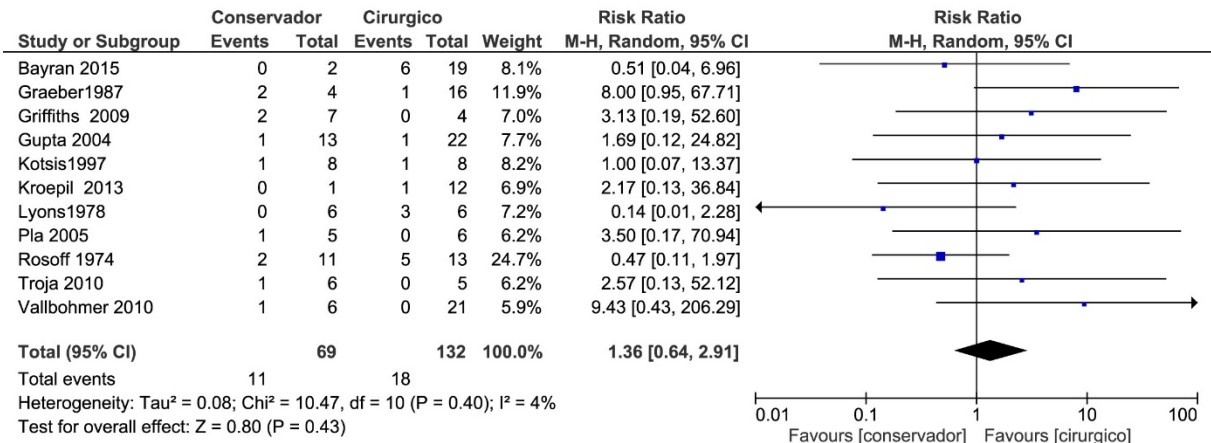


Figura 3 - Mortalidade na etiologia iatrogênica. Não houve diferença entre os grupos (RR 1,36, IC 95% 0,64 a 2,91, $I^2 = 4\%$).

5.2.2.2 - Análise de subgrupo de etiologia não iatrogênica (conservador X cirúrgico)

Na etiologia não iatrogênica, dos 35 pacientes submetidos ao tratamento conservador, 8 morreram (22,9%), e dos 130 submetidos ao tratamento cirúrgico 31 morreram (23,8%). Não houve diferença na mortalidade entre os grupos conservador e cirúrgico na etiologia não iatrogênica (RR 0,92, IC 95% 0,43 a 1,95, $I^2 = 0\%$), (figura 4)

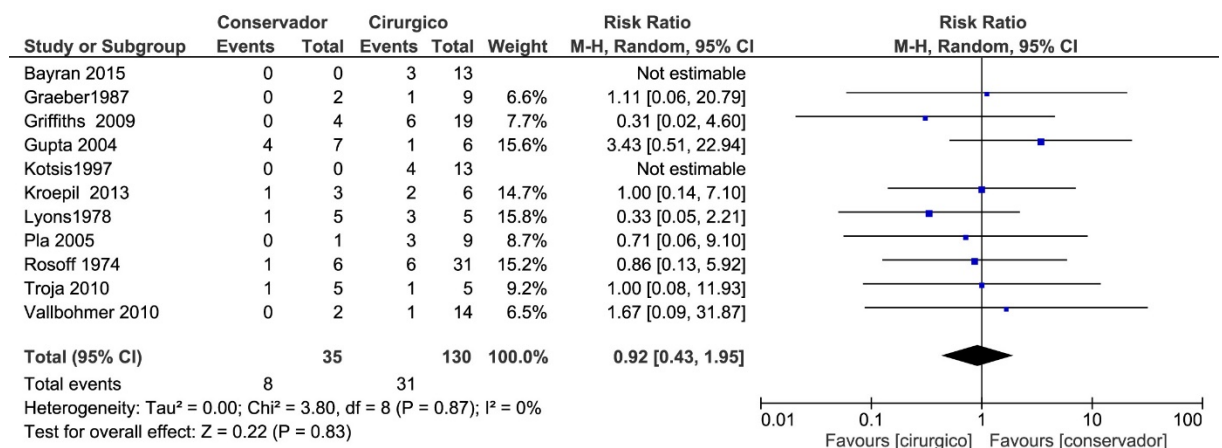


Figura 4- Mortalidade na etiologia não iatrogênica. Não houve diferença entre os grupos (RR 0,92, IC 95% 0,43 a 1,95, $I^2 = 0\%$).

5.2.2.3 - Análise da mortalidade segundo a etiologia (iatrogênico X não iatrogênico)

Nos 11 estudos que separaram a mortalidade segundo a etiologia, dos 200 iatrogênicos 29 morreram (14,5%), enquanto que dos 165 não iatrogênicos 39 morreram (23,6%). Apesar da mortalidade ter sido proporcionalmente maior na etiologia não iatrogênica a metanálise não conseguiu mostrar diferença entre elas (RR 0,68, IC 95% 0,42 a 1,10, $I^2 = 8\%$) (figura 5).

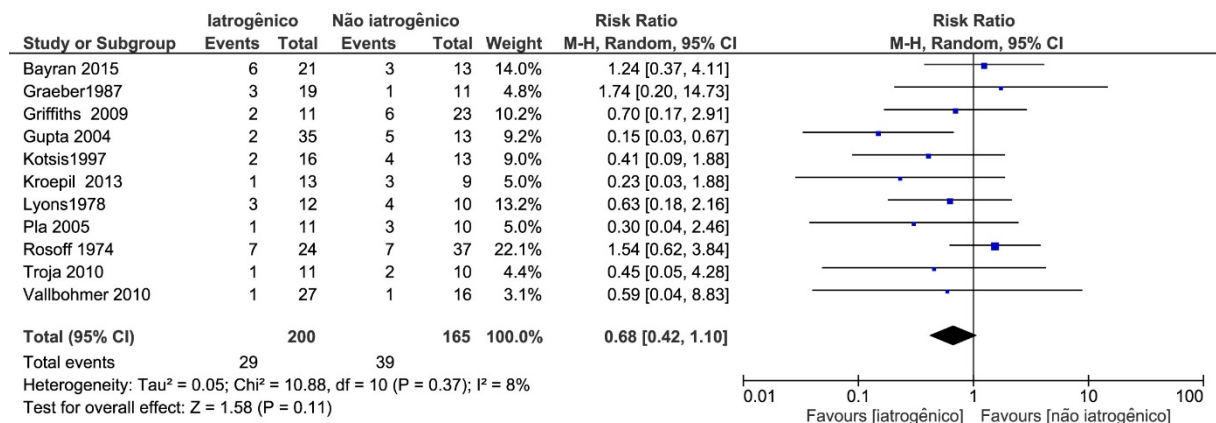


Figura 5 - Mortalidade segundo a etiologia. Não houve diferença entre os grupos (RR 0,68, IC 95% 0,42 a 1,10, $I^2 = 8\%$).

5.2.3 - Análise da mortalidade segundo a localização da perfuração (cervical X torácica)

Foi possível separar a mortalidade segundo o local da perfuração em oito estudos^{25,26,29,31,42,47,60,61}. Dos 80 pacientes com perfuração no esôfago cervical 4 morreram (5%), e dos 226 com perfuração no esôfago torácico 43 morreram (19%). Apesar da proporção de mortos na perfuração do esôfago torácico ser maior que a do esôfago cervical a metanálise não mostrou diferença na mortalidade entre a perfuração cervical e a perfuração torácica (RR 0,69, IC 95% 0,27 a 1,76, $I^2 = 24\%$) (figura 6).

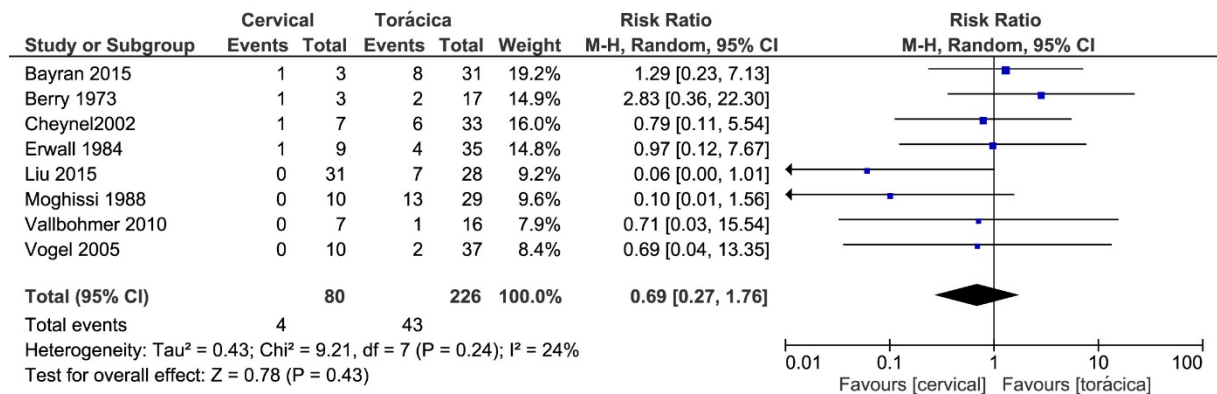


Figura 6 - Não houve diferença na mortalidade entre a perfuração cervical e a perfuração torácica (RR 0,69, IC 95% 0,27 a 1,76, $I^2 = 24\%$).

5.2.4 - Análise da mortalidade segundo a intervenção cirúrgica (Sutura X Esofagectomia)

Foi possível realizar essa metanálise em 21 dos 40 estudos incluídos. Destes, 422 realizaram sutura esofágica (71 mortes, 16,8%) e 82 fizeram esofagectomia (14 mortes, 17%). Não foi demonstrada diferença no risco de morte entre os dois tipos de intervenção cirúrgica (RR 0,62; IC 95% 0,32 a 1,20; $I^2 = 24\%$), (figura 7).

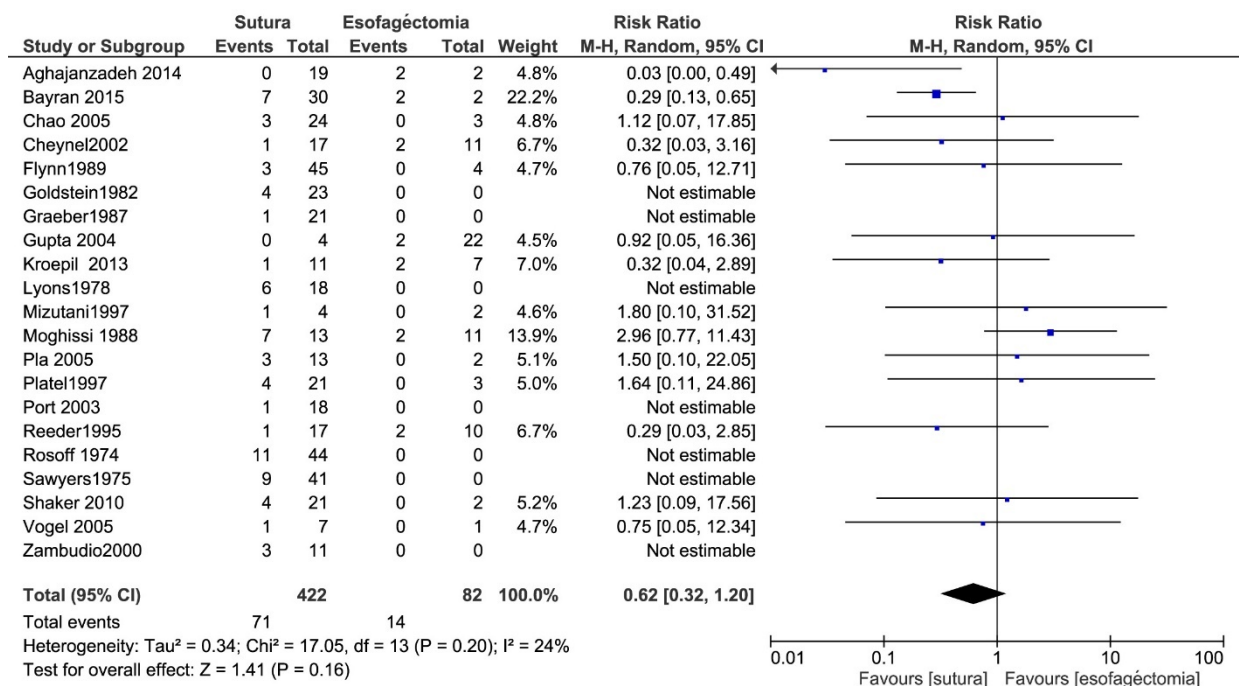


Figura 7- Mortalidade segundo a intervenção cirúrgica. Não houve diferença no risco de morte entre os dois tipos de intervenção cirúrgica (RR 0,62; IC 95% 0,32 a 1,20; $I^2 = 24\%$).

5.2.5 - Tempo de internação total e na UTI

Somente em seis estudos foi possível avaliar tempo médio de internação total, mas como não foi fornecido o desvio padrão não foi possível realizar a metanálise. Num único estudo foi avaliado também o tempo de internação em UTI, mas também não foi fornecido o desvio padrão. Em cinco estudos o tempo de internação total foi menor no tratamento conservador. Vide quadro 2.

Quadro 2: Tempo de internação total e na UTI

Autor: País: Ano:	Tratamento Conservador	Tratamento Cirúrgico	Tempo Internação Total (conservador)	Tempo Internação Uti (conservador)	Tempo Internação Total (cirúrgico)	Tempo internação UTI (cirúrgico)
1-Brinkmann Alemanha, 2021 N=58	n=38	n=20	18d (8-54)	4,5d (1-12)	42,1d (18-243)	21d (4-200)
2-Griffiths Inglaterra, 2009 N=34	n=11	n=23	10,5d (5-25)	ni	26d(15-98)	ni
3-Kim Coréia do Sul, 2021 N=79	n=39	n=40	11,54d	ni	30,53d	ni
4-Kuppusamy EUA, 2011 N=81	n=33	N=48	10d	ni	15,5d	ni
5-Minnich EUA, 2011	N=48	N=36	9d (0,5-16)	ni	13,5d(2-67)	ni
6-Rubikas Lituania,2004 N=58	n=14	n=44	31,7 (+\-8,4) 18-53	ni	22,4 (+\-5,3) 14-44	ni

5.3 - Qualidade da evidência

A qualidade da evidência do desfecho primário está representada no quadro 3.

Quadro 3 - Sumario do desfecho primário no sistema GRADE

Tratamento conservador versus tratamento cirúrgico na perfuração esofágica						
População: pacientes com perfuração esofágica						
Local: hospital						
Intervenção: Tratamento cirúrgico						
Comparação: Tratamento conservador						
Desfecho	Risco ilustrativo comparativo (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	No de Participantes (estudos)	Qualidade da evidencia (GRADE)	Comentario
	Risco assumido	Risco c orrespondente				
	conservador	cirúrgico				
Mortalidade			RR 1,15 (0,88 a 1,52)	1673 (40)	⊕⊕⊕⊕ muito baixo	Rebaixado 3 níveis devido a qualidade dos estudos i ncluídos (serie de casos).
	127 por 1000	146 por 1000 (112 a 193)				
IC: Intervalo de confiança; RR: Razão de risco						
Graus de evidência do Grupo de Trabalho GRADE						
Alta qualidade: É muito improvável que pesquisas adicionais mudem nossa confiança na estimativa do efeito. Qualidade moderada: Pesquisas adicionais provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e podem alterar a estimativa. Baixa qualidade: Pesquisas adicionais terão muito provavelmente um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e provavelmente mudará a estimativa. Qualidade muito baixa: Estamos muito incertos sobre a estimativa.						

5.4 - Força de recomendação

Análise dos fatores determinantes da força de recomendação:

- 1 - O problema é pertinente, pois a perfuração esofágica é uma condição bastante grave.
- 2 - Foi considerado o desfecho crítico que é a mortalidade.
- 3 - O balanço entre benefícios e riscos para qualquer das duas intervenções parece estar equilibrado.
- 4 - Não foi encontrada variação da mortalidade entre a intervenção e controle.

- 5 - A utilização de recursos não foi analisada na presente revisão, mas tanto o tratamento cirúrgico como o conservador são onerosos para esta condição.
- 6 - Quanto à equidade, quaisquer dos dois tipos de tratamento são oferecidos pelo SUS, portanto tanto o rico quanto o pobre podem fazê-lo.
- 7 - Quanto à viabilidade vai depender do local de atendimento do paciente, pois nem todos oferecem o tratamento cirúrgico, mas o tratamento conservador também é feito por equipes especializadas, portanto para tornar viável qualquer dos dois tratamentos pode ser necessário o encaminhamento para um centro de referência.

Discussão

6. DISCUSSÃO

6.1 - Resumo dos principais resultados

Foram incluídos 40 estudos com 1673 participantes sendo que 575 fizeram tratamento conservador e 1098 foram submetidos à cirurgia reparadora. Todos os estudos foram observacionais unicêntricos (serie de casos), sendo 12 deles realizados nos Estados Unidos, 4 na Alemanha, 3 na Inglaterra e 16 outros países contribuíram cada um com 1 ou 2 estudos. A perfuração iatrogênica foi a mais frequente tanto no tratamento conservador como no cirúrgico. O tratamento cirúrgico mais comum foi a sutura. O risco de viés foi considerado crítico em todos os estudos, pois são série de casos que estão sujeitas a potenciais confundidores. Não houve diferença na mortalidade entre os dois grupos avaliada pela combinação dos 40 estudos. A análise da mortalidade nos subgrupos segundo a etiologia foi possível em 11 estudos, não sendo encontrada também diferença entre os dois tipos de tratamento tanto para a etiologia iatrogênica como não iatrogênica. Quando comparadas as mortalidades nos iatrogênicos com os não iatrogênicos, apesar da mortalidade ser proporcionalmente maior nos não iatrogênicos, a combinação dos estudos não mostrou diferença. Para a análise segundo a localização da perfuração, está só foi possível em 8 estudos, que não mostraram diferença entre a localização cervical e torácica apesar da mortalidade na perfuração torácica ter sido 4 vezes maior que na cervical. Em 21 estudos foi possível analisar a mortalidade segundo o tipo de intervenção, e também não houve diferença entre esofagectomia e sutura.

6. 2 - Completude e aplicabilidade da evidência

Quanto ao risco de morte podemos dizer que a evidência poderia ser considerada completa, isto é, ambos os tratamentos trariam o mesmo benefício na sobrevida, assim a aplicabilidade de ambos é válida, dependendo basicamente da experiência da equipe médica e do quadro clínico do paciente. Quanto à completude da evidência para os subgrupos acreditamos carecer de mais estudos que apresentem os resultados separando os diversos subgrupos, pois dos 40 estudos incluídos conseguiu-se os resultados separados por subgrupo ao redor de um quarto

deles. A experiência clínica e os estudos isolados têm mostrado que o tratamento conservador tem se mostrado bastante efetivo para a perfuração iatrogênica, e está etilogia com uma mortalidade bem menor que a não iatrogênica, mas com esse pequeno número de estudos elegíveis não conseguimos demonstrar este fato. O mesmo pode-se dizer da mortalidade segundo a localização da perfuração, pois se sabe ser muito mais grave a perfuração do esôfago torácico que o cervical, mas não conseguimos demonstrar este fato, pois somente 20% dos estudos apresentaram os resultados separados por localização. Em ambos os casos existe uma tendência ao favorecimento da perfuração iatrogênica sobre a não iatrogênica, e da perfuração cervical sobre a torácica. Um aspecto relevante da aplicabilidade é que qualquer dos dois tipos de tratamento devem ser realizados com o paciente internado e assistido por equipe experiente.

6.3 - Qualidade da evidência e força da recomendação

A **qualidade da evidência**, que favorece tanto o tratamento cirúrgico como o conservador no desfecho mortalidade, avaliada pelo sistema GRADE foi considerada muito baixa devido a qualidade dos estudos incluídos, que por serem série de casos possuem muitos fatores confundidores. Quanto à **força da recomendação** podemos afirmar que ela é **forte**, isto é, podemos recomendar qualquer dos dois tipos de tratamento, pois o problema é grave e a mortalidade é alta. Os benefícios do tratamento superam os riscos, pois a mortalidade na perfuração esofágica não tratada supera aquelas de quaisquer dos dois tratamentos.

6.4 - Potenciais vieses no processo de revisão

Existem várias limitações com esta revisão. Os estudos são todos observacionais (série de casos), e são considerados uma emergência médica devido à gravidade da lesão. Existem vários fatores confundidores nos estudos observacionais que podem nortear a conduta médica, e os fatores confundidores associados a emergência médica impossibilitam a realização de estudos experimentais para esta doença. A maioria dos estudos não forneceram os resultados separados por subgrupos segundo a localização, tempo decorrido desde a perfuração e nem quanto à etiologia. O tempo de internação e de permanência em

UTI não é fornecido na maioria dos estudos, e quando informado geralmente não trazem o desvio padrão, não sendo possível combinar os estudos para realizar a metanálise. Assim os desfechos contínuos foram apresentados individualmente em cada estudo que forneceu este dado.

6.5 - Acordos e desacordos com outros estudos ou revisões

Na revisão de Hasimoto³, como na maioria dos estudos, e também em nossa revisão, a etiologia principal das perfurações foi a iatrogênica. No estudo de Hasimoto³ houve alta mortalidade (14%) na etiologia iatrogênica, semelhante às traumáticas e correspondendo à metade da mortalidade nas perfurações espontâneas. Em nossa revisão a mortalidade foi menor, considerando todas as etiologias, e em quaisquer dos dois tipos de tratamento não chegando a 14%, semelhante ao resultado encontrado por Sdralis et al.², em revisão realizada com 39 estudos publicados de 2005 a 2015, incluindo 1644 participantes. A localização mais frequente tanto em nossa revisão como na de Hasimoto³; foi à torácica, nesta última com mortalidade quatro vezes maior que na perfuração cervical. Apesar de termos encontrado também mortalidade quatro vezes maior na perfuração torácica, a metanálise não conseguiu mostrar diferença entre os dois locais de perfuração, pois poucos são os estudos que mostram esse desfecho separado pelo local da perfuração. No estudo de Hasimoto³, semelhante ao nosso estudo, o tratamento reparador foi empregado duas vezes mais que o conservador, enquanto na revisão de Sdralis et al.² o número de participantes nas duas intervenções foi bastante parecido. Como a revisão desses autores incluiu estudos mais recentes, podemos sugerir que atualmente está se empregando mais o tratamento conservador. Na revisão de Hasimoto³; a mortalidade foi maior no tratamento conservador, Biancari et al.⁶⁴ em estudo multicêntrico realizado em nove hospitais terciários da Europa também encontraram o dobro de mortes no tratamento conservador, mas essa diferença não foi significativa. Porém nesse estudo existem casos de pacientes que apresentam como comorbidade associada neoplasia esofágica. Em nossa revisão, a metanálise de 40 estudos não mostrou diferença na mortalidade entre os dois tipos de tratamento. O que chama atenção na revisão de Hasimoto³; é que quando o diagnóstico foi feito em menos de 24h da perfuração a mortalidade foi aproximadamente de 12%, e quando feito depois de 24h a mortalidade triplicou,

Biancari et al.⁶⁴ também tiveram o dobro de mortes quando o diagnóstico foi feito após as 24 horas, que é o que aponta vários outros estudos como de Tilanus et al.⁶⁵, Bufkin et al.⁶⁶ e Ballestra-Lopez et al.⁶⁷, mas infelizmente em nossa revisão não conseguimos separar os desfechos segundo o tempo da perfuração.

Segundo Altorjay et al.⁶⁸ que ainda no século passado trataram 20 de 86 perfurações com intervenção conservadora, concluíram que o tratamento não cirúrgico pode ser sugerido para as perfurações esofágicas desde que circunscritas, não sejam abdominais e os sinais de septicemia estejam ausentes. Estas observações parecem válidas até hoje.

Conclusões

7. CONCLUSÕES

Conclui-se da presente revisão que tanto o tratamento conservador como o tratamento cirúrgico podem ser recomendados.

Não foi possível mostrar diferenças entre os subgrupos quanto a localização da perfuração (cervical ou torácica), quanto ao tempo decorrido da perfuração ao tratamento (maior ou menor que 24 hs.) e nem quanto a etiologia (iatrogênica ou não iatrogênica).

Não foi possível comparar o tempo de internação entre os dois tratamentos.

7.1 - Importância para a prática

O presente estudo não conseguiu definir qual a melhor conduta na perfuração esofágica benigna, demonstrando que se trata de uma condição complexa e desafiadora, sendo que o médico que presta atendimento ao paciente com essa condição deve ter conhecimento e prática das múltiplas opções terapêuticas (tratamento cirúrgico ou conservador), pois ambas podem ser igualmente efetivas na melhoria da sobrevida.

7.2 - Importância para a pesquisa

A literatura ainda é controversa e inconclusiva neste tema, devido as características desta condição patológica de exigir tratamento de urgência, impedindo a realização de estudos prospectivos comparativos para tentar estabelecer qual a melhor estratégia de tratamento na perfuração esofágica. Entende-se que ajudaria muito se os estudos separassem os pacientes pelo local da perfuração, etiologia e tempo decorrido entre a perfuração e o tratamento, para que pudesse ser feita análise de subgrupos tentando responder qual seria o melhor tratamento para cada um deles.

Referências

8. REFERÊNCIAS

- 1 - Markar SR, Mackenzie H, Wiggins T, Askaria A, Faiz O, Zaninotto G, et al. Management and outcomes of esophageal perforation: a national study of 2.564 patients in England. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1559-66.
- 2 - Sdralis EIK, Petousis S, Rachid F, Lorenzi B, Charalabopoulos A. Epidemiology, diagnosis, and management of esophageal perforations: systematic review. *Dis Esophagus*. 2017;30(8):1-6.
- 3 - Hasimoto CN, Cataneo C, Eldib R, Thomazi R, Pereira RSC, Minossi JG, et al. Efficacy of surgical versus conservative treatment in esophageal perforation: a systematic review of case series studies. *Acta Cir Bras*. 2013;28(4):266-71.
- 4 - Skinner DB, Little AG, DeMeester TR. Management of esophageal perforation. *Am J Surg*. 1980;139(6):760-4.
- 5 - Saar MG, Pemberton JH, Payne WS. Management of instrumental perforations of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982;84(2):211-8.
- 6 - Michel L, Grillo HC, Malt RA. Operative and non-operative management of esophageal perforation. *Ann Surg*. 1981;194(1):57-63.
- 7 - Brewer 3rd LA, Carter R, Mulder GA, Stiles QR. Options in the management of perforations of the esophagus. *Am J Surg*. 1986;152(1):62-9.
- 8 - Bladergroen MR, Lowe JE, Postlethwait RW. Diagnosis and recommended management of esophageal perforation and rupture. *Ann Thorac Surg*. 1986;42(3):235-9.
- 9 - Henry MACA, Lerco MM, Oliveira WK, Cataneo AJM, Cataneo DC, Ruiz RL Jt, et al. Perfurações esofágicas. *Arq Bras Cir Dig*. 2007;20(2):73-6.
- 10 - Cataneo, AJM; Henry, MACA. Perfuração esofágica. In: Tópicos de atualização em cirurgia torácica 61 cap. <http://itarget.com.br/newclients/sbct/cientifico/livro-virtual/>

-
- 11 - Brinster CJ, Singhal S, Lee L, Marshall MB, Kaiser LR, Kucharezuk JC. Envolving options in the management of esophageal perforation. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(4):1475-83.
 - 12 - Tiller HJ, Rhea WG Jr. Iatrogenic perforation of the esophagus by a nasogastric tube. *Am J Surg,* 1984;146:423-425.
 - 13 - Blackmon SH, Santora R, Schwarz P, Barroso A, Dunkin BJ. Utility of removable esophageal covered self-expanding metal stents for leak and fistula management. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(3):931-6.
 - 14- Rocha JRM, Ceconello I, Zilberstein B, Pinotti HW. Anatomia Cirúrgica do Esôfago. In: Pinotti HW, org. *Tratado de Clínica Cirúrgica do Aparelho Digestivo.* 1994. v.1.
 - 15- Jones WG, Ginsberg RJ. Esophageal Perforation: A Continuing Challenge. *Ann Thorac Surg.* 1992;53:534-43.
 - 16- Cameron JL, Kieffer RF, Hendrix TR, Mehigan DG, Baker RR. Selective nonoperative management of contained intra-thoracic esophageal disruptions. *Ann Thorac Surg* 1979;27:404-8.
 - 17- Romero RV, Goh KL. Esophageal perforation: Continuing challenge to treatment. *Gastrointestinal Intervention* 2013, 2:1-6.
 - 18 - Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [Internet]. Bethesda: The Cochrane Collaboration; 2011 [citado 27 Fev 2019]. Disponível em: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
 - 19 - Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.

- 20 - Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [Internet]. Bethesda: The Cochrane Collaboration; 2011 [citado 27 Fev 2019]. Disponível em: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
- 21 - Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J Natl Cancer Inst. 1959;22(4):719-48.
- 22 - Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisões sistemáticas e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- 23 - Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. J Clin Epidemiol. 2016;76:89-98. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.01.032.
- 24 - Aghajanzadeh M, Porkar NF, Ebrahimi H. Cervical esophageal perforation: a 10-year clinical experience in north of Iran. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;67 Suppl 1:S34-9.
- 25 - Bayram AS, Erol MM, Melek H, Colak MA, Kermenli T, Gebitekin C. The success of surgery in the first 24 hours in patients with esophageal perforation. Eurasian J Med. 2015;47(1):41-7.
- 26 - Berry BE, Oschsner JL. Perforation of the esophagus: a 30 year review. J Thorac Cardiovasc Surg. 1973;65(1):1-7.
- 27 - Brinkmann S, Knepper L, Fuchs H, Hoelscher A, Kuhr K, Santos DP, et al. Short- and long-term follow-up of patients with non-neoplastic esophageal perforation. Langenbecks Arch Surg. 2022;407(2):569-77.
- 28 - Chao YK, Liu YH, Ko PJ, Wu YC, Hsieh MJ, Liu HP, et al. Treatment of esophageal perforation in a referral center in Taiwan. Surg Today. 2005;35(10):828-32.

-
- 29 - Cheynel N, Arnal E, Peschaud F, Rat P, Bernard A, Favre JP. Perforation et rupture de l'oesophage: prise en charge et pronostic. *Ann Chir.* 2003;128(3):163-6.
 - 30 - Deng Y, Hou L, MS, Qin D, Huang T, Yuan T. Current treatment and outcome of esophageal perforation. A single-center experience and a pooled analysis. *Medicine.* 2021;100(16):e25600.
 - 31 - Erwall C, Ejerblad S, Lindholm CE, Aberg T. Perforation of the oesophagus: a comparison between surgical and conservative treatment. *Acta Otolaryngol.* 1984;97(1-2):185-92.
 - 32 - Flynn AE, Verrier ED, Way LW, Thomas AN, Pellegrini CA. Esophageal perforation. *Arch Surg.* 1989;124(10):1211-5.
 - 33 - Goldstein LA, Thompson WR. Esophageal perforations: a 15 year experience. *Am J Surg.* 1982;143(4):495-503.
 - 34 - Graeber GM, Niezgoda JA, Albus RA, Burton NA, Collins GJ, Lough FC, et al. A comparison of patients with endoscopic esophageal perforations and patients with Boerhaave's syndrome. *Chest.* 1987;92(6):995-8.
 - 35 - Griffiths EA, Yap N, Poulter J, Hendrickse MT, Khurshid M. Thirty-four cases of esophageal perforation: the experience of a district general hospital in the UK. *Dis Esophagus.* 2009;22(7):616-25.
 - 36 - Gupta NM, Kaman L. Personal management of 57 consecutive patients with esophageal perforation. *Am J Surg.* 2004;187(1):58-63.
 - 37 - Javaherzade M, Bastar J, Pejhan S, Shadmehr MB, Arab M, Kakhki AD, et al. Management of delayed diagnosed esophageal perforation. *Tanaffos.* 2006;5(1):51-7.
 - 38 - Kim JD. Prognostic factors of esophageal perforation and rupture leading to mortality: a retrospective study. *J Cardiothorac Surg.* 2021;16(1):291.
 - 39 - Kotsis L, Kostic S, Zubovicks K. Multimodality treatment of esophageal disruptions. *Chest.* 1997;112(5):1304-9.

-
- 40 - Kroepil F, Schauer M, Raffel AM, Kropil P, Eisenberger CF, Knoefel WT. Treatment of early and delayed esophageal perforation. *Indian J Surg.* 2013;75(6):469-72.
 - 41 - Kuppusamy MK, Hubka M, Felisky CD, Carrott P, Kline EM, Koehler RP, et al. Evolving management strategies in esophageal perforation: surgeons using nonoperative techniques to improve outcomes. *J Am Coll Surg.* 2011;213(1):164-71.
 - 42 - Liu HC, Chen CH, Chan ML, Chen CH, Huang WC. Management of esophageal perforations in elderly patients. *Int J Gerontol.* 2015;9(2):107-10.
 - 43 - Lyons WS, Seremetis MG, Guzman VC, Peabody JP Jr. Ruptures and perforations of the esophagus: the case for conservative supportive management. *Ann Thorac Surg.* 1978;25(4):346-50.
 - 44 - Pla V, Cuesta MA, Broek WT. Tratamiento de las perforaciones del esófago torácico. *Cir Esp.* 2005;77(6):327-31.
 - 45 - Minnich DJ, Yu P, Bryant AS, Jarrar D, Cerfolio RJ. Management of thoracic esophageal perforations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(4):931-7.
 - 46 - Mizutani K, Makuuchi H, Tajima T, Mitomi T. The diagnosis and treatment of esophageal perforations resulting from nonmalignant causes. *Jpn J Surg.* 1997;27(9):793-800.
 - 47 - Moghissi K, Pender D. Instrumental perforations of the oesophagus and their management. *Thorax.* 1988;43(8):642-6.
 - 48 - Platel JP, Thomas P, Giudicelli R, Lecuyer J, Giacoia A, Fuentes P. [Esophageal perforations and rupture: a plea for conservative treatment]. *Ann Chir.* 1997;51(6):611-6. French.
 - 49 - Port JL, Kent MS, Korst RJ, Bacchetta M, Altorki NK. Thoracic esophageal perforations: a decade of experience. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(4):1071-4.
 - 50 - Reeder LB, DeFilippi VJ, Ferguson MK. Current results of therapy for esophageal perforation. *Am J Surg.* 1995;169(6):615-7.

-
- 51 - Rubikas R. Pharyngeal and oesophageal injuries. *Injury*. 2004;35(4):371-8.
 - 52 - Sawyers JL, Lane CE, Foster JH, Daniel RA. Esophageal perforation: an increasing challenge. *Ann Thorac Surg*. 1975;19(3):233-8.
 - 53- Sengul AT, Buyukkarabacak YB, Yetin TD, Pirzirenli MG, Çelik B, Başoğlu A. Early diagnosis saves lives in esophageal perforations. *Turk J Med Sci*. 2013;43(6):939-45.
 - 54 - Shaffer HA, Valenzuela G, Mittal RK. Esophageal perforation a reassessment of the criteria for choosing medical or surgical therapy. *Arch Intern Med*. 1992;152(4):757-61.
 - 55 - Shaker H, Elsayed H, Whittle I, Hussein S, Shackcloth M. The influence of the 'golden 24-h rule' on the prognosis of esophageal perforation in the modern era. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(2):216-22.
 - 56 - Sudarshan M, Elharram M, Spicer J, Mulder D, Ferri LE. Management of esophageal perforation in the endoscopic era: is operative repair still relevant? *Surgery*. 2016;160(4):1104-10.
 - 57 - Triggiani E, Belsey R. O esophageal trauma: incidence, diagnosis, and management. *Thorax*. 1977;32(3):241-9.
 - 58 - Troja A, Hempen H-G, Raab HR. [Oesophageal perforation: a retrospective analysis of aetiology, diagnosis and therapy]. *Zentralbl Chir*. 2010;135(1):59-64. Germany.
 - 59 - Vinh VH, Quang NVD, Khoi NV. Surgical management of esophageal perforation: role of primary closure. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2019;27(3):192-8.
 - 60 - Vallböhmer D, Holscher AH, Holscher M, Bludau M, Gutschow C, Stippel D, et al. Options in the management of esophageal perforation: analysis over a 12-year period. *Dis Esophagus*. 2010;23(3):185-90.
 - 61 - Vogel SB, Rout WR, Martin TD, Abbitt PL. Esophageal perforation in adults: aggressive, conservative treatment lowers morbidity and mortality. *Ann Surg*. 2005;241(6):1016-21.

- 62 - Rosoff L Sr, White EJ. Perforation of the esophagus. Am J Surg. 1974;128(2):207-18.
- 63 - Zambudio AR, Haro LFM, Escandell MAO, Duran H, Ruiz VM, Paricio PP. Perforaciones esofágicas. Presentation de 23 casos. Gastroenterol Hepatol. 2000;23(8):379-83.
- 64 - Biancari F, Saarnio J, Mennander A, Hypén L, Salminen P, Kuitila K, et al. Outcome of patients with esophageal perforations: a multicenter study. World J Surg. 2014;38(4):902-9.
- 65 - Tilanus HW, Bossuyt P, Schattenkerk ME, Obertop H. Treatment of oesophageal perforation: a multivariate analysis. Br J Surg. 1991;78(5):582-5.
- 66 - Bufkin BL, Miller JI Jr, Mansour KA. Esophageal perforation: emphasis on management. Ann Thorac Surg. 1996;61(5):1447-52.
- 67 - Ballestra-Lopez C, Vallet-Fernandez J, Catarci M, Bastida-Vila X, Nieto-Martinez B. Iatrogenic perforations of the esophagus. Int Surg. 1993;78(1):28-31.
- 68 - Altorjay A, Kiss J, Voros A, Bohak A. Nonoperative management of esophageal perforation. Is it justified? Ann Surg. 1997;225(4):415-21.

Apêndice

APÊNDICE

1- Perfuração instrumental

É a etiologia mais frequente de perfuração esofágica. Tem incidência alta quando é utilizado esofagoscópio rígido, mas, com flexível, a incidência é bem menor. O risco aumenta quando é feita biopsia, dilatação ou remoção de corpo estranho (CE). O risco também é maior quando a intubação é dificultada por doença em coluna cervical, divertículo de Zenker, pacientes idosos e não cooperativos. Na ultrassonografia endoscópica também existe risco de perfuração. Endoscopias terapêuticas aumentam o risco de perfuração, sendo o tratamento paliativo do câncer esofágico o de maior risco, mas algumas casuísticas mostram que a maior incidência de perfuração está relacionada à remoção de CE, sendo a extração das próteses dentárias um procedimento de alto risco de perfuração. Perfuração também tem ocorrido como complicação de escleroterapia em varizes de esôfago, e a literatura mostra que a maioria destas perfurações só é descoberta na autópsia. Outras perfurações iatrogênicas podem ocorrer em várias intervenções como ressuscitação neonatal, intubação endotraqueal, traqueostomias percutâneas, inserção de sondas nasogástricas e enterais, e até em realizações de esofagograma com duplo contraste. Na cirurgia do esôfago ou próximas dele, como cirurgias cervicais, mediastinais e torácicas, também pode ocorrer perfuração esofágica.

2- Ruptura espontânea de esôfago

Felizmente, evento raro, descrito pela primeira vez, em 1724, por Hermann Boerhaave, pelos achados de autópsia do Barão Wassenaer, que havia morrido após farta alimentação regada a vinho e cerveja, seguida de vômito provocado. Teve intensa dor torácica, choque e morte. O gradiente de pressão transesofágico aumentado seria o responsável pela ruptura esofágica. No momento do vômito, ocorre aumento da pressão gástrica provocada pela contração dos músculos abdominais e descida do diafragma. Neste momento, o piloro estaria contraído e o cárdia e o esfíncter cricofaríngeo dilatados, para que o conteúdo gástrico seja expulso. Acredita-se que a incoordenação entre o esfíncter superior e inferior do esôfago manteria o superior contraído e, com isso, a

pressão transesofágica aumentaria muito, levando à ruptura. Essa incoordenação poderia ser provocada tanto pelo efeito local da regurgitação ácida, como central, pela fadiga do centro do vômito ou efeito do próprio álcool sobre ele. O quadro nem sempre é clássico, pois são descritos casos sem sintomas precedentes, sem vômitos ou mesmo sem relação com alimentação.

3- Perfurações traumáticas

Ferimentos penetrantes tanto cervicais como torácicos podem levar a perfuração de esôfago, e raramente a contusão torácica, pois as compressões torácicas bruscas também podem levar à ruptura do esôfago, devido ao aumento da pressão do ar alçapado dentro dele. Também é descrita ruptura cervical do esôfago em trauma contusocervical, com ou sem fratura vertebral. Traumas decorrentes da ingestão ou remoção de CE esofágicos também podem levar à perfuração esofágica. A maioria delas ocorre mais de 24 horas após ingestão e são devidos à inflamação transmural no sítio de impactação do CE. Em perfurações provocadas por espinhos de peixe, estão descritas inclusive perfurações de aorta. A perfuração também pode ocorrer no momento da retirada do CE impactado. A perfuração esofágica pode também ocorrer em pacientes na vigência de medicação anti-inflamatória e naqueles que ingerem substâncias cáusticas ou corrosivas.

4- Estratégia de busca adaptada para as bases de dados

DECS

Lilacs- 4 resultados

(Perfuração Esofágica) AND ((cirurgia OR cirurgias OR operações)) AND ((Tratamento Conservador OR Conduta Conservadora OR Terapia Conservadora OR Monitoramento Conservador))

MESH

PubMed- 305 resultados

Cochrane- 1 resultado

Web of Science- 146 resultados

Scopus- 538 resultados (T/A)

Cinhal- 21 resultados

("Esophageal Perforation" OR "Esophageal Perforations" OR "Perforation, Esophageal" OR "Perforations, Esophageal") AND (surgery OR "operative therapy" OR "operative procedures" OR "invasive procedures" OR operations OR "peroperative procedures" OR "perioperative procedures" OR "preoperative procedures" OR "intraoperative procedures" OR "Surgery, General") AND ("Conservative Treatment" OR "Conservative Treatments" OR "Treatment, Conservative" OR "Treatments, Conservative" OR "Conservative Management" OR "Conservative Managements" OR "Management, Conservative" OR "Managements, Conservative" OR "Conservative Therapy" OR "Conservative Therapies" OR "Therapies, Conservative" OR "Therapy, Conservative")

Embase- 378 resultados

((Esophageal Perforation) OR (Esophageal Perforations) OR (Perforation, Esophageal) OR (Perforations, Esophageal)) AND (surgery OR (operative therapy) OR (operative procedures) OR (invasive procedures) OR operations OR (peroperative procedures) OR (perioperative procedures) OR (preoperative procedures) OR (intraoperative procedures) OR (Surgery, General) AND (Conservative Treatment) OR (Conservative Treatments) OR (Treatment, Conservative) OR (Treatments, Conservative) OR (Conservative Management) OR (Conservative Managements) OR (Management, Conservative) OR (Managements, Conservative) OR (Conservative Therapy) OR (Conservative Therapies) OR (Therapies, Conservative) OR (Therapy, Conservative))