

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

Marina Melo Gonçalves

Desafios na reclassificação anatomopatológica da  
malformação congênita de vias aéreas pulmonares

Porto Alegre  
2020

Marina Melo Gonçalves

Desafios na reclassificação anatomopatológica da  
malformação congênita de vias aéreas pulmonares

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas.

Orientador:

Prof. Dr. Cristiano Feijó Andrade

Coorientador:

Prof. Dr. Gilberto Bueno Fischer

Linha de pesquisa:

Cirurgia torácica pediátrica

Porto Alegre

2020

### CIP - Catalogação na Publicação

Gonçalves, Marina Melo  
Desafios na reclassificação anatomopatológica da  
malformação congênita de vias aéreas pulmonares /  
Marina Melo Gonçalves. -- 2020.  
107 f.

Orientador: Cristiano Feijó Andrade.  
Coorientador: Gilberto Bueno Fischer.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,  
BR-RS, 2019.

1. Malformação congênita de vias aéreas pulmonares.  
2. Avaliação anatomopatológica das malformações  
pulmonares. 3. Blastoma pleuropulmonar. I. Andrade,  
Cristiano Feijó, orient. II. Fischer, Gilberto Bueno,  
coorient. III. Título.

Marina Melo Gonçalves

Desafios na reclassificação anatomopatológica da  
malformação congênita de vias aéreas pulmonares

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-graduação em Ciências Pneumológicas  
da Faculdade de Medicina da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul, como requisito  
parcial para a obtenção do título de Mestre  
em Ciências Pneumológicas.

Orientador:  
Prof. Dr. Cristiano Feijó Andrade  
Coorientador:  
Prof. Dr. Gilberto Bueno Fischer

Linha de pesquisa:  
Cirurgia torácica pediátrica

Aprovada em: 13 dez. 2019.

---

Prof. Dr. Cristiano Feijó Andrade – Orientador

---

Prof. Dr. Gilberto Bueno Fischer – Coorientador

---

Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin – UFRGS

---

Prof. Dr. Paulo Maróstica – UFRGS

---

Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto – PUC-RS

## DEDICATÓRIA

A Deus, inteligência suprema, cujo amor me possibilitou chegar até aqui;

Aos meus pais, Carlos Frederico e Maria Auxiliadora, que tanto me apoiaram e suportaram a saudade de me ter tão longe de casa;

Às minhas irmãs, Lívia e Carolina, pelo carinho e pelos momentos de risadas, que acalentaram os momentos difíceis da minha caminhada;

A todos os meus demais familiares, que compreenderam a necessidade da ausência em momentos importantes e me deram coragem para prosseguir;

Aos meus amigos, que contribuíram para que eu me sentisse acolhida e tivesse forças para concluir meus objetivos;

Aos meus professores, em especial ao meu orientador, Dr. Cristiano Andrade, e ao Dr. Gilberto Fischer, e também para todos aqueles que acreditaram no meu potencial, fazendo com que eu confiasse que era possível conseguir o que tanto almejei;

Aos meus colegas de trabalho, por auxiliarem em momentos em que necessitei estar ausente;

Aos meus pacientinhos, pequenos professores da vida, que me ensinaram o quanto o exercício da Medicina pode ser gratificante, contribuindo de diversas formas para que eu me tornasse uma médica melhor;

A todos os funcionários do PPG da Pneumologia, em especial ao Marco, por tantas conversas e por me auxiliar e me incentivar quantas vezes fossem necessárias;

Aos professores do PPG, pelo conhecimento transmitido e pela oportunidade que me deram de crescer cientificamente;

A todos os funcionários da Santa Casa e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho;

E a Cezar Augusto dos Santos, pelo apoio incondicional e ensinamentos que vão além da Medicina, cujo incentivo me auxiliou a concluir todas as etapas de minha formação até este momento. Obrigada por ter acreditado em mim até o fim.

## AGRADECIMENTOS

À equipe do arquivo médico da Santa Casa, chefiada por Carlos Andretta, que não mediu esforços para que esta pesquisa se concretizasse;

Ao estatístico Luciano Guimarães, pela paciência e pelo compromisso profissional;

Aos professores Dr. José de Jesus Peixoto Camargo e Dr. José Carlos Felicetti, chefes do Serviço de Cirurgia Torácica do Pavilhão Pereira Filho, da Santa Casa de Porto Alegre, por terem gentilmente cedido seus casos de CPAM para a composição da coorte aqui apresentada;

À equipe do setor de Patologia da Santa Casa, em especial à Dra. Bianca Furian, pelo auxílio na revisão dos casos e pela disponibilidade para a elaboração dos trabalhos realizados;

À Dra. Thais Mauad, que revisou os casos com dedicação, o que possibilitou a realização deste estudo, não se furtando da discussão dos casos duvidosos e das alterações diagnósticas que ocorreram;

Ao Dr. Louis Dehner, do *International Pleuropulmonary Blastoma Registry* em Minnesota, EUA, que revisou dois casos complexos e nos auxiliou em um importante esclarecimento diagnóstico;

A todos aqueles que, entendendo a relevância da pesquisa, a apoiam e dela não desistem, acreditando que um futuro melhor não existe sem que haja incentivo, preservação e melhoria da Educação, em todos os seus âmbitos.

*“Para ser grande, sê inteiro: nada  
Teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és  
No mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a lua toda  
Brilha, porque alta vive”.*

Fernando Pessoa

## RESUMO

As malformações congênitas pulmonares (MCP) ocorrem devido ao desenvolvimento aberrante intrauterino, a partir de falhas do desenvolvimento do intestino primitivo e sua diferenciação em sistema respiratório. Dentre as doenças císticas congênitas, a malformação congênita das vias aéreas pulmonares (*congenital pulmonary airway malformation* – CPAM), anteriormente denominada como malformação adenomatóide cística congênita (*congenital cystic adenomatoid malformation* – CCAM), possui lugar de relevância clínica e epidemiológica. Apesar de representar desordem incomum, corresponde a aproximadamente 30% das malformações pulmonares congênitas. A apresentação clínica da CPAM é variada, podendo ser identificada ainda no período pré-natal a partir do exame de ultrassonografia morfológica, ou até mesmo permanecer assintomática até a idade adulta. Dentre os diagnósticos diferenciais da CPAM, encontram-se o sequestro pulmonar, a hérnia diafragmática congênita, o cisto broncogênico, o enfisema lobar congênito e o enfisema intersticial localizado, além de pneumatoceles pós-infecciosas e o blastoma pleuropulmonar. Em 1977, Stocker, propôs uma classificação em três subtipos de acordo com os achados histológicos, que foi expandida para cinco subtipos em 2002. Esta ainda é a classificação mais utilizada para as descrições anatomopatológicas da CPAM na atualidade. Nenhum estudo de revisão até o momento avaliou possíveis mudanças no diagnóstico histopatológico da doença após a revisão e reestruturação da sua classificação. Este fato, aliado à escassez de estudos na América Latina sobre o tema, justificam a realização dos trabalhos aqui expostos. Desse modo, foram realizadas uma revisão das classificações da CPAM e um estudo de coorte pediátrica, com pacientes que apresentaram diagnóstico anatomopatológico de CPAM/CCAM. Foram avaliadas as características da população estudada, além da revisão das lâminas e blocos de material anatomopatológico, com vistas à reclassificação das lesões e avaliação das possíveis mudanças diagnósticas. Trinta e nove pacientes foram inicialmente incluídos, dos quais vinte e quatro tiveram material anatomopatológico revisado. Foram observadas onze alterações diagnósticas após a revisão, inclusive a descoberta de dois pacientes portadores de blastoma pleuropulmonar tipo I e II.

**Palavras-chave:** malformação congênita de vias aéreas pulmonares, blastoma pleuropulmonar, classificação histológica.



## ABSTRACT

Congenital pulmonary malformations (CPM) occur due to aberrant intrauterine development, caused by deficits in the development of the foregut and its differentiation in respiratory system. Among congenital cystic diseases, congenital pulmonary airway malformation (CPAM), previously called congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM), has clinical and epidemiological relevance. Although it represents an unusual disorder, it corresponds to approximately 30% of the congenital pulmonary malformations. The clinical presentation of CPAM is diversified and can be identified even in the prenatal period from the morphological ultrasound examination or it can remain asymptomatic until adulthood. Differential diagnoses of CPAM comprise pulmonary sequestration, congenital diaphragmatic hernia, bronchogenic cyst, congenital lobar emphysema and localized interstitial emphysema, as well as postinfectious pneumatoceles and pleuropulmonary blastoma. In 1977, Stocker proposed a classification of CPAM into three subtypes according to the histological findings, which was expanded to five subtypes and in 2002. This is still the most commonly used classification for anatomopathological descriptions of CPAM today. No review studies have yet evaluated possible changes in the histopathological diagnosis of the disease, following the revised and restructured classification. This fact, allied to the scarcity of publications in Latin America about this disease, justify the accomplishment of the study presented here. Thus, we did a review of the CPAM's classification and a pediatric cohort study was performed with patients who presented pathological diagnosis of CPAM/CCAM. The characteristics of the studied population were evaluated, as well as the revision of the slides and blocks of anatomopathological material, with the aim of the reclassification of the lesions and evaluation of possible diagnostic changes. Thirty-nine patients were initially included, of whom twenty-four had reviewed material. Eleven diagnostic alterations were observed after the review, including the discovery of two patients with pleuropulmonary blastoma type I and II

**Key words:** congenital pulmonary airway malformation, pleuropulmonary blastoma, histological classification.

## LISTA DE FIGURAS

### REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1 – Algoritmo para a definição diagnóstica e conduta para lesão cística pulmonar (BPP vs CPAM) .....	32
---	----

### ESTUDO DE REVISÃO

Figura 1 – CPAM tipo 1 (classificação de Stocker) afetando o lobo inferior direito. A: raio-x, ântero-posterior. B: CT, plano coronal.....	80
Figura 2: CPAM tipo 2 (Stocker) ou tipo cistos pequenos (Langston). A e B: TC, plano coronal. C: CPAM após remoção cirúrgica.....	87

### APÊNDICE

Figura 1 – Curva ROC para idade na cirurgia (meses) em pacientes graves .....	106
Figura 2 – Curva ROC para idade gestacional (semanas) em pacientes graves....	106
Figura 3 – Curva ROC para peso na cirurgia para pacientes graves.....	106

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

### REFERENCIAL TEÓRICO

Quadro 1 – Estágios do desenvolvimento pulmonar e escala temporal.....	17
Quadro 2 – Grupos de malformações pulmonares.....	21
Quadro 3 – Classificação da CPAM e características gerais. ....	24
Quadro 4 – Genes relacionados à CPAM. ....	29
Quadro 5 – Diferenças entre CPAM 4 e BPP tipo I. ....	31

### ESTUDO CLÍNICO

Tabela 1 – Dados descritivos. ....	55
Tabela 2 – Achados anatomopatológicos iniciais. ....	57
Tabela 3 – Achados anatomopatológicos após a revisão. ....	58
Tabela 4 – Mudanças diagnósticas após a revisão. ....	58

### ESTUDO DE REVISÃO

Tabela 1 – Achados histopatológicos em pacientes com CCAM .....	81
Quadro 1 – Estruturas histológicas da CPAM .....	81
Quadro 2 – Diferenças entre CPAM 4 e BPP tipo I.....	83
Quadro 3 – Classificação de Langston das malformações pulmonares.....	86

### APÊNDICES

Tabela 1 – Histórico médico pregresso. ....	94
Tabela 2 – Achados clínicos pré-operatórios. ....	94
Tabela 3 – Exame físico pré-operatório.....	95
Tabela 4 – Diagnóstico por imagem.....	95
Tabela 5 – Dados cirúrgicos e pós-operatórios. ....	96
Tabela 6 – Complicações cirúrgicas. ....	96
Tabela 7 – Comparação entre os grupos de pacientes revisados e não revisados: variáveis contínuas. ....	98
Tabela 8 – Comparação entre os grupos de pacientes revisados e não revisados: variáveis categóricas. ....	99
Tabela 9 – Comparação entre os grupos CPAM do grupo revisado: variáveis contínuas. ....	101

Tabela 10 – Comparação entre os grupos CPAM do grupo revisado: variáveis categóricas. ....	103
Tabela 11 – Pontos de corte e áreas das curvas ROC. ....	107

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- BMP4<sup>1</sup> – *Bone Morphogenetic Protein 4* ou proteína morfogênica óssea 4
- BPP – Blastoma Pleuropulmonar
- CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
- CCAM<sup>2</sup> – *Congenital Cystic Adenomatoid Malformation*, ou Malformação Adenomatóide Cística Congênita
- CD56<sup>1</sup> – *Molecular Marker of Cluster of Differentiation 56*, ou Marcador Molecular de Cluster de Diferenciação 56
- CIVD – Coagulação Intravascular Disseminada
- CLHL<sup>1</sup> – *Congenital Large Hyperlucent Lobe* ou Lobo Hiperlucente Grande Congênito
- CPAM<sup>1</sup> – *Congenital Pulmonary Airways Malformation*, ou Malformação Congênita das Vias Aéreas Pulmonares
- CSL<sup>1</sup> – *Congenital Small Lung*, ou Pulmão Pequeno Congênito
- CTM<sup>1</sup> – *Congenital Thoracic Malformation* ou Malformação Torácica Congênita
- DICER1<sup>3</sup> - Endoribonuclease responsável pela produção de microRNAs maduros
- DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
- FABP-7<sup>1</sup> – *Fatty Acid Binding Protein Gene*, ou Gene da Proteína Ligante de Ácido Graxo
- FGF7, FGF9, FGF10<sup>1</sup> – *Fibroblast Growth Factor 7, 9, 10*, ou Fator de Crescimento de Fibroblastos 7, 9, 10
- FGFR2b<sup>1</sup> - *Fibroblast Growth Factor Receptor Subunit 2b*, ou Subunidade 2b do Receptor do Fator de Crescimento de Fibroblastos
- GATA6<sup>1</sup> - *Zinc Finger Transcription Factor of Gene GATA*, ou Fator de Transcrição em Dedos de Zinco do gene GATA
- GDNF - *Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor*, ou Fator Neurotrófico Derivado de Células Gliais
- HCSA – Hospital da Criança Santo Antônio
- HOX – Gene Homeobox (homônimo do inglês)
- Hoxb-5 – Gene Homeobox B5 (homônimo do inglês)
- IBM© - *International Business Machines Corporation*
- IVAS – Infecção de Vias Aéreas Superiores
- KRAS<sup>1</sup> - *Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog* ou Homólogo Kirsten do Oncogene Viral de Sarcoma de Rato

LID – Lobo Inferior Direito

LIE – Lobo Inferior Esquerdo

LM – Lobo Médio

LSD – Lobo Superior Direito

LSE – Lobo Superior Esquerdo

MACC – Malformação Adenomatóide Cística Congênita (idem CCAM)

MCP – Malformações Congênitas Pulmonares

Nkx2 – *Homeobox Protein Nkx2 Gene*, ou Gene da Proteína Homeobox Nkx2

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCA – Persistência do Canal Arterial

PCR – Parada Cardiorrespiratória

PDGF-B<sup>1</sup> – *Platelet-derived Growth Factor Subunit B*, ou Gene da Subunidade B do Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

PDGF-BB<sup>1</sup> - *Platelet-derived Growth Factor composed by two Subunits B*, ou Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas composto por duas subunidades B

POA – Porto Alegre

PPB – *Pleuropulmonary Blastoma*

PPBregistry<sup>1</sup> – *International Pleuropulmonary Blastoma Registry*, ou Registro Internacional de Blastoma Pleuropulmonar

PR – Paraná

RLL – Right Lower Lobe

RM – Ressonância Magnética

ROC<sup>1</sup> – *Receiver Operating Characteristic Curve*, ou Curva Característica de Operação Do Receptor

RS – Rio Grande do Sul

SC – Santa Catarina

SE – Sudeste

Shh<sup>1</sup> – *Sonic Hedgehog Signaling Gene* ou Gene da proteína sinalizadora Sonic Hedgehog

Sox2<sup>1</sup> – *Sex Determining Region Y-box 2 Factor*, ou Gene do fator determinante sexual Y-box2

SPRY2<sup>1</sup> – *Sprouty Homolog 2 Protein*, ou Gene da proteína sinalizadora homóloga Sprouty 2

SPSS®<sup>1</sup> - *Statistical Package for the Social Sciences*

TC – Tomografia Computadorizada

TGF $\beta$ <sup>1</sup> – *Transforming Growth Factor Beta*, ou Fator transformador de crescimento beta

Trp63 – *Transformation-Related Protein 63*, ou Proteína Relacionada a Transformação 63

TTF1<sup>1</sup> – *Thyroid Transcription Factor-1*, ou Fator 1 de Transcrição da Tireoide

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

USG – Ultrassonografia

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VM – Ventilação Mecânica

Wnt<sup>1</sup> – Vias de Sinalização das Moléculas Wnt

Y-Box2<sup>1</sup> - *Sex Determining Region Y*, ou Região Y de Determinação Sexual

Yy1 – *Yin Yang 1 Gene*, ou Gene Yin Yang 1

<sup>1</sup> Sem sigla correspondente na língua vernácula.

<sup>2</sup> Será adotada esta nomenclatura neste trabalho, dada a maior relevância do termo original em inglês.

<sup>3</sup> DICER não é uma sigla propriamente dita. Por isso, aqui foi relatado seu significado.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>17</b>
2.1	EMBRIOGÊNESE DO SISTEMA RESPIRATÓRIO .....	17
2.2	MALFORMAÇÕES PULMONARES: VISÃO GERAL .....	21
2.3	MALFORMAÇÃO CONGÊNITA DAS VIAS AÉREAS PULMONARES .....	22
<b>2.3.1</b>	<b>Epidemiologia</b> .....	<b>22</b>
<b>2.3.2</b>	<b>Fisiopatologia</b> .....	<b>23</b>
<b>2.3.3</b>	<b>Classificação</b> .....	<b>24</b>
<b>2.3.4</b>	<b>Achados clínicos</b> .....	<b>25</b>
<b>2.3.5</b>	<b>Diagnóstico</b> .....	<b>26</b>
<b>2.3.6</b>	<b>Tratamento</b> .....	<b>27</b>
<b>2.3.7</b>	<b>Desfechos e complicações da CPAM</b> .....	<b>27</b>
2.4	ESTADO DA ARTE: O QUE HÁ DE NOVO .....	28
<b>2.4.1</b>	<b>Estudos citogenéticos</b> .....	<b>28</b>
<b>2.4.2</b>	<b>Relação da CPAM tipo 4 e o BPP tipo I</b> .....	<b>31</b>
<b>2.4.3</b>	<b>Controvérsias em relação ao tratamento de assintomáticos</b> .....	<b>33</b>
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>36</b>
4.1	OBJETIVO GERAL.....	36
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	36
<b>5</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>ESTUDO CLÍNICO</b> .....	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>
<b>7</b>	<b>ESTUDO DE REVISÃO</b> .....	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES DA DISSERTAÇÃO</b> .....	<b>92</b>
<b>9</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>93</b>
	<b>APÊNDICE 1</b> .....	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>
	<b>APÊNDICE 2</b> .....	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>
	<b>APÊNDICE 3</b> .....	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>



**APÊNDICE 4** ..... ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

**APÊNDICE 5** ..... ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

**APÊNDICE 6** ..... ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

## 1 APRESENTAÇÃO

Esta dissertação é parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre, pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

Os trabalhos desenvolvidos tiveram como foco o estudo das malformações pulmonares, notadamente a Malformação Congênita das Vias Aéreas Pulmonares (*Congenital Pulmonary Airways Malformation – CPAM*), anteriormente denominada Malformação Adenomatóide Cística Congênita (*Cystic Congenital Adenomatoid Malformation – CCAM*). Foram realizados estudos de revisão de literatura e avaliação de casos em uma coorte pediátrica de 22 anos, com atendimento cirúrgico realizado no Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA) da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Com o objetivo de obter um melhor conhecimento da doença, bem como avaliar aspectos práticos como a sua classificação e seu papel na definição diagnóstica e prognóstica, foi realizado um estudo de reavaliação e reclassificação das lâminas e material de anatomia patológica disponível dos pacientes da coorte. Os resultados mostram a necessidade premente de novos estudos e atualização dos critérios diagnósticos relacionados à CPAM. Após a revisão bibliográfica, será apresentado o artigo original oriundo deste estudo de reclassificação, um artigo de revisão sobre as várias classificações da doença.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 EMBRIOGÊNESE DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

O desenvolvimento pulmonar é subdividido em três grandes períodos: embrionário, fetal e pós-natal, cada qual com subdivisões e características peculiares. A organogênese pulmonar ocorre no período embrionário, e seu desenvolvimento ao longo dos períodos seguintes, conforme descrito no quadro abaixo (1).

Quadro 1 – Estágios do desenvolvimento pulmonar e escala temporal.

Período	Estágio	Duração	Características
Embrionário	Embrionário	Dia 26-49 (4-7 semanas)	Primórdio dos pulmões; formação das vias aéreas maiores e pleura.
Fetal	Pseudoglandular	Dia 35-119 (5-17 semanas)	Formação da árvore brônquica e da maior parte do parênquima pulmonar. Aparecimento do ácino, ainda sem a diferenciação de seu revestimento epitelial.
	Canalicular	Dia 112-182 (16-26 semana)	Formação das vias aéreas mais distais levando à conclusão da morfogênese brônquica; primeira barreira entre o ar e o sangue; aparecimento do surfactante, ácinos com diferenciação epitelial.
	Sacular ou Saco terminal	Dia 168-266 (24-38 semanas)	Expansão dos futuros espaços aéreos.
Pós-natal	Alveolização clássica (primeira fase)	Dia 252 (36 semanas) - 3 anos	Formação dos septos secundários resultando na formação dos alvéolos; a maioria dos septos ainda é imatura e contém rede capilar com camada dupla.
	Alveolização secundária	2 anos à idade adulta	Formação de septos secundários, porém agora com septos alveolares maduros contendo uma rede capilar de camada única.
	Maturação microvascular	Pós-natal imediato - 3-21 anos (tempo incerto)	Remodelamento e maturação dos septos interalveolares e do leito capilar (a rede capilar de dupla camada é transformada em rede de camada única). Ocorre paralelamente à alveolização.

Retirado, traduzido e modificado de: Schittny, *et al.*, 2017, (1), baseado originalmente em Schittny e Burri, 2008 e Woods e Schittny, 2016 (2, 3).

As fases de desenvolvimento pulmonar são descritas de acordo com os critérios morfológicos, e iniciam e terminam em contiguidade entre si, ou seja, são sobreponíveis em determinados momentos. Os processos de formação da superfície interna pulmonar são a ramificação e a septação (ou alveolização), através dos quais os brotos pulmonares crescem a partir de repetitivas ramificações dentro do tecido

mesenquimal circundante. Este processo forma várias gerações de vias aéreas. Processo semelhante é visto na formação de glândulas e rins (2, 3).

De modo geral, apenas 10% da futura superfície de troca é formada a partir do processo de ramificação, sendo os 90% restantes oriundos do processo de septação ou alveolização. Neste processo, paredes alveolares ou septos são formados no espaço aéreo de ductos alveolares ou bronquíolos respiratórios (4-6). O último estágio, que ocorre paralelamente à alveolização, é o amadurecimento do aparato de troca gasosa representada pelo afinamento do septo alveolar e a maturação da sua microvasculatura (7, 8).

*Período embrionário/organogênese (4ª a 7ª semana):* Período em que há a formação dos brotos pulmonares a partir da extensão da parede ventral do intestino primitivo, e ramificação e crescimento dos brotos no interior do mesênquima circunjacente. Há a formação da pleura visceral a partir do mesoderma esplâncnico e da pleura parietal a partir do mesoderma somático. Ocorre também a formação da cavidade pleural pela delimitação dos espaços pleural e pleuropericárdico (9, 10). A expressão de fatores de crescimento, como o fator de crescimento de fibroblastos 10 (FGF10), proteína morfogênica óssea 4 (BMP4), proteína sinalizadora Sonic Hedgehog (Shh), ácido retinóico, fator sinalizador epitelial Notch, e fator transformador de crescimento beta (TGF $\beta$ ), guiam o processo de ramificação (11-13). Ao mesmo tempo, ocorre a formação do plexo capilar pulmonar primitivo, como um halo ao redor do broto formado, o que será futuramente remodelado de acordo com o processo de ramificação (14). As malformações ocorridas nesta fase geram alta morbimortalidade, por estarem relacionadas ao processo de formação dos brotos pulmonares, ao desenvolvimento traqueal e diafragmático (15).

*Período fetal, estágio pseudoglandular (5ª a 17ª semana):* Período em que ocorre a formação de 20 gerações das futuras vias aéreas através do crescimento e contínua ramificação, até a formação dos primeiros ductos alveolares. Ocorre também a formação de grupos de células especiais na parede da traqueia e brônquios, que formarão futuramente as glândulas mucosas (16, 17). Neste período também ocorre a diferenciação epitelial e muscular lisa: o epitélio tem altura decrescente conforme sua progressão para a periferia, variando de colunar ciliado a cuboidal, e fibras de músculo liso começam a se formar ao redor das vias aéreas maiores, com camadas

descontínuas na região mais distal da árvore brônquica. As contrações destas fibras musculares auxiliam no fluxo de líquido pelas vias aéreas, contribuindo para o processo de ramificação e crescimento (16, 18, 19). Os movimentos respiratórios iniciam na 10ª semana de gestação e são essenciais para o desenvolvimento pulmonar através da movimentação de líquido amniótico. O desenvolvimento da árvore arterial culmina com um número maior de gerações, e as artérias excedentes servem para aumentar a superfície de troca gasosa. A relevância clínica deste estágio se dá pela ocorrência de hérnia diafragmática, que acompanha a hipoplasia pulmonar e hipertensão pulmonar pela compressão extrínseca pelos órgãos abdominais que ascendem à cavidade torácica (20). A hipoplasia pulmonar, por sua vez, pode ser causada por uma combinação de defeitos genéticos e pela compressão pulmonar (21).

*Período fetal, estágio canalicular (16ª a 26ª semana):* Momento em que ocorre a diferenciação epitelial, com a definição das regiões de condução e troca gasosa e o aparecimento do ácino, embora a maior parte das vias acinares já tenha sido formada no período anterior (17, 22). Neste estágio, ocorre a proliferação da rede de capilares e futuras vias aéreas distais, “canalizando” o mesênquima pulmonar, que está condensado. A apoptose celular também contribui para a redução do mesênquima em volume e número celular (1, 23). Ocorre a diferenciação celular do epitélio cuboidal em pneumócitos tipo I e II, sendo que o primeiro será o responsável pela cobertura de maior parte dos ductos alveolares e saculares, e o segundo estará entre os pneumócitos tipo I, no local em que há o encontro com septos. Nos locais onde há a predominância de pneumócitos I e II haverá a formação da barreira alvéolo-capilar (1). Logo após o aparecimento do pneumócito tipo II, inicia-se a produção de surfactante entre 22 e 24 semanas de gestação (24). Ocorre a formação do ácino pulmonar e aparecimento das células de Clara nas junções dos ductos bronquíolo-alveolares (25). Clinicamente, a partir deste período já é possível a sobrevivência a um parto prematuro, desde que haja o suporte ventilatório necessário, além da suplementação de surfactante. O dano causado pela presença de oxigênio em altas concentrações no pulmão imaturo dá origem à displasia broncopulmonar, e neste período também pode ocorrer a displasia alvéolo-capilar, malformação em que há redução da densidade capilar, redução da superfície de troca, espessamento dos septos alveolares e hipertensão pulmonar (26, 27).

*Período fetal, estágio sacular (24ª a 38ª semana):* Período intermediário no qual ocorre a cessação da ramificação e o início da alveolização. As gerações mais distais são formadas e as vias acinares crescem em comprimento e largura, formando espaços aéreos maiores (espaços saculares), condensando o mesênquima. Há a formação de septos primários de endotélio duplo e da camada de células progenitoras de músculo liso. Independentemente do estágio de desenvolvimento pulmonar ao nascimento, o processo de alveolização continua enquanto ocorre o crescimento pulmonar (1). Com relação aos aspectos clínicos, as medidas normalmente estabelecidas para prematuros extremos causam volutrauma e lesão por toxicidade às espécies reativas do oxigênio, alterando a progressão da alveolização e causando displasia broncopulmonar, como o que ocorre no período anterior (11, 28).

*Período fetal e pós-natal, estágio de alveolização (36ª semana a adulto jovem):* É dividido em alveolização clássica e continuada. Estudos nesta fase mostraram que a configuração alveolar é irregular, o que tem impacto na tensão alveolar, ventilação e deposição de partículas (29-33). Além disso, foi demonstrado que este é um processo que ocorre durante todo o período de crescimento pulmonar (30, 34) e o incremento no número de alvéolos é maior no período de alveolização clássica que na continuada (35, 36).

- *Alveolização clássica (36ª semana a 3 anos):* A membrana alvéolo-capilar é ainda espessa, com dupla camada de endotélio separada por tecido mesenquimal. Novos septos (secundários) são originados de septos imaturos preexistentes. Estes novos septos crescem até a sua altura total e são formados os primeiros alvéolos (1, 37).

- *Maturação microvascular (36ª semana a adulto jovem):* os septos imaturos sofrem um processo de afinamento, com fusão da dupla camada endotelial para a formação de uma barreira de troca eficiente com apenas uma camada de endotélio vascular. Ocorre aumento da apoptose, com redução do volume do interstício pulmonar. Este processo também inclui a maturação das membranas basais (1, 2, 24, 37-39).

- *Alveolização continuada (2 anos a adulto jovem):* Diferente do proposto por estudos anteriores, novos alvéolos podem e são formados após o período de maturação microvascular (1). Experimentos com animais e com pulmão humano após

pneumectomia mostraram alteração do número de alvéolos para menos com o uso de corticoterapia, e para mais com o uso de ácido retinóico e realimentação após completado o período de maturação microvascular, demonstrando que este processo é dinâmico e continua até a idade adulta (40-45).

Os aspectos clínicos mais relevantes relacionados à alveolização são a possibilidade de formação de novos alvéolos mesmo na idade adulta, o que poderia auxiliar na recuperação de pulmões afetados pela displasia broncopulmonar (46), no crescimento compensatório após pneumonectomia ou lobectomia (40), e poderia contribuir para a recuperação de pacientes com outras patologias como enfisema, fibrose e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (1).

## 2.2 MALFORMAÇÕES PULMONARES: VISÃO GERAL

As malformações congênitas pulmonares (MCP) ocorrem devido ao desenvolvimento aberrante intrauterino, a partir de falhas do desenvolvimento do intestino primitivo e sua diferenciação em sistema respiratório, sendo incomum a ocorrência de anormalidades durante o desenvolvimento pulmonar pós-natal. São relativamente raras e, na maioria das vezes, têm bom prognóstico. A frequência global é difícil de estabelecer; mas com o advento da ecografia pré-natal, aumentou-se o número de diagnósticos precoces (47).

As MCP podem ser categorizadas como anomalias broncopulmonares, anomalias vasculares ou anomalias combinadas (ou seja, malformações pulmonares híbridas). O reconhecimento de anomalias do desenvolvimento é importante porque elas são frequentemente confundidas por anormalidades adquiridas, dada a similaridade da apresentação clínico-radiológica, e podem causar complicações durante a infância, a primeira infância ou a idade adulta (48-51). O quadro abaixo mostra as diferentes malformações, separadas por grupo.

Quadro 2 – Grupos de malformações pulmonares.

<b>Anormalidades Broncopulmonares</b>	<b>Anormalidades Vasculares</b>	<b>Anormalidades Combinadas</b>
Agenesia brônquica/pulmonar Atresia brônquica congênita Enfisema lobar congênito	Interrupção proximal de artéria pulmonar central (atresia pulmonar) Origem anômala da artéria pulmonar	Síndrome pulmonar hipogenética Sequestro pulmonar

Malformação congênita de vias aéreas pulmonares (CPAM)	esquerda	
Cisto broncogênico		Malformações arteriovenosas
Brônquio traqueal		Higroma cístico
Divertículo traqueal		Drenagem venosa pulmonar
Brônquio cardíaco acessório		anômala

Baseado em: Stark *et al.*, 2015 (50).

As doenças císticas congênitas do pulmão abrangem um espectro de condições clinicamente significativas, originárias de distúrbios do desenvolvimento das vias aéreas pulmonares. Incluem: cisto broncogênico, malformação congênita das vias aéreas pulmonares, sequestro broncopulmonar e blastoma pleuropulmonar. Todas essas doenças envolvem uma dilatação das vias aéreas que conduz à formação de estruturas císticas (52). O diagnóstico pode ser realizado em qualquer idade, e a apresentação clínica dessas anomalias pode variar desde o desconforto respiratório precoce pós-nascimento, até a franca insuficiência respiratória, bem como achados radiológicos ocasionais na idade adulta (53).

### 2.3 MALFORMAÇÃO CONGÊNITA DAS VIAS AÉREAS PULMONARES

Dentre as doenças císticas congênitas, a Malformação Congênita das Vias Aéreas Pulmonares ou CPAM (*Congenital Pulmonary Airways Malformation*), anteriormente denominada como CCAM (*Congenital Cystic Adenomatoid Malformation*) possui lugar de relevância clínica e epidemiológica. É decorrente de um distúrbio do desenvolvimento pulmonar cuja etiologia ainda não foi totalmente esclarecida (54, 55). Apesar de representar desordem incomum, corresponde a aproximadamente 30% das malformações pulmonares congênitas (56). Teve sua primeira descrição feita em 1949 por Ch'in e Tang (57). Em 1977, foi classificada em 3 subtipos de acordo com os achados histológicos por Stocker e, em 2002, expandida para 5 subtipos (58-60).

#### 2.3.1 Epidemiologia

Dados epidemiológicos sugerem que a CPAM tenha uma incidência que varia de 1:8.300 a 35.000 nascidos vivos, sendo mais comuns os subtipos com grandes formações císticas, chegando a 70% dos casos (61, 62). Há registros de predileção



pelo sexo masculino e a apresentação da doença é, usualmente, unilateral (56, 63-68). A avaliação fetal por ultrassonografia morfológica tem se tornado um importante instrumento de avaliação de malformações, e o maior acesso à realização deste exame durante o pré-natal justifica o aumento recente no diagnóstico da doença (69, 70).

### **2.3.2 Fisiopatologia**

Na CPAM, um segmento pulmonar ou mesmo um lobo inteiro é afetado, sendo substituído por um tecido aplásico macro ou microcístico, não funcional (56). A fisiopatologia básica da doença baseia-se no distúrbio da morfogênese da ramificação das vias aéreas pulmonares, que ocorre em diversos níveis na árvore traqueobrônquica e em diferentes estágios do desenvolvimento pulmonar (71).

Vários estudos têm tentado estabelecer quais as alterações moleculares são responsáveis pelo desencadeamento da CPAM. Desordens no gene HOXB5 foram implicadas neste processo (72), gerando desequilíbrio entre a proliferação celular e a apoptose. Este processo é, em parte, mediado pelo Fator Neurotrófico Derivado de Células Gliais (GDNF), expresso em tecidos nos quais há desenvolvimento a partir da interação epitélio-mesênquima. Este fator, encontrado no pulmão fetal normal e na CPAM, não está presente no pulmão de crianças mais velhas. A vascularização pulmonar também é reduzida nos casos de CPAM (73, 74).

Outro possível mecanismo está associado ao fator de transcrição Yin Yang 1 (Yy1). Este é um fator multifuncional de transcrição contendo zinco que desempenha papéis cruciais em vários processos biológicos, ativando ou reprimindo seletivamente a transcrição de genes. A mutação Yy1 no epitélio pulmonar resultou em morte neonatal por insuficiência respiratória em camundongos. Também desencadeou a diminuição da formação da cartilagem traqueal, alterou a diferenciação celular, aboliu a ramificação do pulmão e causou dilatação da via aérea semelhante à observada em doenças pulmonares císticas congênitas humanas, entre elas as malformações císticas e o blastoma pleuropulmonar (BPP) (75).

### 2.3.3 Classificação

As lesões pulmonares císticas foram submetidas a muitas revisões e reclassificações, o que pode gerar confusão, tanto para os pediatras gerais e ginecologistas, que iniciam o processo de diagnóstico, bem como para patologistas e cirurgiões. O termo CPAM é agora preferido à descrição clássica de CCAM, uma vez que a alteração cística ou o componente adenomatóide nem sempre estão presentes (76). Como a terminologia continua a ser um problema, na prática, há um argumento forte para que se utilize uma abordagem descritiva (77). No quadro abaixo, estão descritos os tipos de CPAM segundo Stocker e Langston e suas características:

Quadro 3 – Classificação da CPAM e características gerais.

Detalhes	Tipo 0*	Subtipos e Descrições				Tipo4*
		Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 3	
Classificação de Stocker	Malformação pulmonar completa	Cistos grandes (3-10 cm)	Cistos médios (0,5-2 cm)	Cistos muito pequenos (< 0,2 cm)	Cistos periféricos	
Classificação de Langston	Displasia acinar/disgenesia	Cistos grandes	Atresia brônquica com obstrução. Anormalidade do desenvolvimento tipo microcística	Hiperplasia pulmonar sólida (tipo adenomatóide)	Blastoma Pleuropulmonar tipo 1? Malformação adenomatóide tipo 1 regredida	
Macroscopia	Pulmões pequenos e rígidos. Acometimento sempre bilateral	Alterações microcísticas regionais	Parte do lobo ou todo o lobo afetado	Um lobo afetado ou todo o pulmão	Lobo único, raramente bilateral. Cistos grandes insuflados com desvio do mediastino.	
Microscopia/revestimento epitelial	-	Epitélio colunar ciliado e secretor de muco	Epitélio colunar ou cuboidal	Epitélio cuboidal	Células epiteliais alveolares tipo 1 e 2; epitélio colunar	
Parede do cisto	-	Fibromuscular e elástica. Contém cartilagem	Fina e fibromuscular	Septo alveolar espessado, sem músculo ou cartilagem	Tecido mesênquima frouxo com vasos proeminentes	
Frequência relativa	Rara, 1-2% das CPAM	65%	10-15%	5-8%	10-15%	
Idade habitual de apresentação	Incompatível com a vida	Pré-natal a adolescência	Pré-natal a primeiro ano de vida	Pré-natal a primeiro mês de vida	Primeiro dia de vida a 4-5 anos	
Etiologia	Provável mutação germinativa. Relatada em irmãos	Hamartoma versus neoplasia	Visto em associação com sequestro extrapolar (50%) e intralobar (lesão híbrida)	Hamartoma versus hiperplasia	Grande parte neoplasma	

Comentário	-	Amplamente associado à obstrução das vias aéreas intra-útero: atresia brônquica, sequestro intra ou extralobar.	Suprimento arterial sistêmico em 25% dos casos.	-	Alterações do DICER1; geralmente história familiar de doença displásica / neoplásica em 25% dos irmãos e parentes dos pacientes com BPP
------------	---	---	---	---	---

Retirado e traduzido de Fowler *et al.* 2015 (76), , adaptado do original de Gray *et al.*, 1995 (78).

\* Acrescentados apenas após a revisão da classificação de Stocker em 2002 (58).

### 2.3.4 Achados clínicos

A apresentação clínica da CPAM é variada, podendo ser identificada ainda no período pré-natal a partir do exame de ultrassonografia morfológica, ou até mesmo permanecer assintomática até a idade adulta. Estudos recentes mostram que aproximadamente 25% dos recém-nascidos com CPAM identificada no pré-natal são sintomáticos ao nascimento (66).

Um estudo retrospectivo demonstrou que o pico do tamanho das lesões acontece por volta da 25ª semana de gestação, e a diminuição do tamanho ao longo da gestação está associada a desfechos mais favoráveis após o nascimento (79). A hidropsia fetal é um evento que ocorre em 5 a 40% dos casos e está relacionada à obstrução do sistema cava e desvio com compressão do mediastino. O risco é maior nos fetos com lesões grandes, que persistem no terceiro trimestre, e quando há lesões microcísticas. A razão de volume da CPAM, calculada a partir do tamanho das lesões e da circunferência craniana, oferece uma estimativa de risco para o desenvolvimento de hidropsia (54, 80).

No período neonatal, 25% das crianças com diagnóstico pré-natal apresentam algum grau de dificuldade respiratória. O risco de dificuldade respiratória se eleva com o aumento do tamanho das lesões e se há, concomitante ao quadro, desvio de mediastino, ascite ou polidrâmnio (54, 81).

Em geral, pacientes portadores do tipo 0 morrem ao nascimento, devido à gravidade das lesões. O tipo 1 desencadeia dificuldade respiratória neonatal, com taquidispneia, gemência e cianose, devido à expansão de lesões de grande tamanho. O tipo 2 é o de maior taxa de diagnóstico pós-natal, devido à sua frequente associação com outras malformações, e os sinais e sintomas são semelhantes ao tipo 1 (62).

O tipo 3 é o mais severo após o tipo 0, apresentando grandes lesões com envolvimento de todo o pulmão, e geralmente está associado a hidropsia e hipoplasia pulmonar. A apresentação clínica pode ocorrer logo após o parto, com disfunção respiratória progressiva até a insuficiência respiratória aguda. O tipo 4 pode se apresentar logo ao nascimento, e sua diferenciação clínica com o tipo 1 é difícil. A ocorrência de pneumotórax espontâneo pode ser comum. Como há estreita relação com o BPP, para todo lactente com pneumotórax espontâneo e CPAM, deve ser considerada alta suspeição para malignidade associada (82).

Os pacientes que permanecem assintomáticos ao nascimento têm evolução variada. Em alguns pacientes, a doença se manifesta com complicações no primeiro ano de vida, notadamente infecções de repetição. O risco de complicações mais graves, como a malignização, é maior nos tipos 1 e 4, e há controvérsias quanto ao manejo desses pacientes (81, 83-85).

Aproximadamente um terço das CPAM é diagnosticado na infância, normalmente dos tipos 1, 2 e 4. A forma mais comum de apresentação é a pneumonia de repetição. Outras queixas apresentadas incluem tosse, dispneia e/ou cianose. Os achados ao exame físico incluem sons respiratórios diminuídos sobre a lesão, hiperressonância e assimetria da parede torácica com uma protuberância no lado afetado (86, 87).

### **2.3.5 Diagnóstico**

Para todos os pacientes com suspeita de CPAM, deverá ser pesquisada história de tumores e lesões císticas na família. A história de lesão cística na USG pré-natal deve levantar a suspeita diagnóstica, e o recém-nascido deverá ser submetido a radiografia de tórax e acompanhamento clínico. Recém-nascidos sintomáticos devem ser submetidos a exame de imagem avançado, como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) com contraste, para auxílio no planejamento cirúrgico (88). Lactentes assintomáticos devem também realizar exame de imagem avançado, para fins de confirmação diagnóstica. Para aqueles sem fatores de risco, como lesões extensas, cistos bilaterais ou multifocais, história familiar de BPP ou pneumotórax, o exame deverá ser realizado com 6 meses. Do contrário, indica-se realização imediata (89, 90).

Dentre os diagnósticos diferenciais de CPAM, encontram-se o sequestro pulmonar, a hérnia diafragmática congênita, o cisto broncogênico, o enfisema lobar congênito e o enfisema intersticial localizado, além de pneumatoceles pós-infecciosas e o BPP. A diferenciação destas patologias com a CPAM é baseada na análise da história clínica e na aparência da lesão nos exames de imagem, além do diagnóstico histopatológico (89).

### **2.3.6 Tratamento**

O tratamento curativo é a cirurgia. Indica-se tratamento cirúrgico imediato para os pacientes com esforço respiratório causado pela CPAM. Pacientes assintomáticos, com diagnóstico pré-natal, devem ser avaliados com radiografia de tórax e a ressecção da lesão dependerá das características que indiquem complicações. Crianças com lesões de alto risco devem ser operadas precocemente, com reavaliação posterior. Para crianças assintomáticas, com lesões de baixa gravidade, tanto o manejo cirúrgico imediato quanto a conduta expectante são possíveis (54).

Os casos cirúrgicos são geralmente resolvidos após o período neonatal e antes dos 12 meses de vida. Se escolhido o tratamento conservador, deverá ser realizado seguimento clínico durante o primeiro ano de vida para monitorização de complicações, e TC ou RM no sexto mês de vida, repetida anualmente (91). Uma revisão sistemática com metanálise avaliou o tratamento cirúrgico versus conservador no manejo da CPAM em pacientes assintomáticos e concluiu que a ressecção eletiva traz mais benefícios quando comparada à cirurgia realizada em caráter de urgência, tendo esta última maiores riscos de complicações (92).

### **2.3.7 Desfechos e complicações da CPAM**

A evolução pós-operatória é usualmente boa, com função pulmonar geralmente normal no seguimento de longo prazo (93-95). Uma complicação comum das CPAM é a recorrência de infecções respiratórias, que geram ônus para as famílias e para os serviços de saúde. Nas CPAM não diagnosticadas no período pré-natal ou neonatal, este é o principal dado de suspeição diagnóstica (83). Uma complicação rara é o pneumotórax espontâneo, o qual, quando em associação com CPAM, deve gerar investigação quanto à presença de malignidade, conforme já mencionado.

Das lesões neoplásicas sabidamente associadas à CPAM, o BPP é o tipo mais comum, embora tenha ocorrência global rara (96). São fatores de risco para este tipo de tumor o tipo 4 de CPAM (53, 77, 97); a presença de lesões bilaterais ou multifocais; história familiar de BPP ou síndromes associadas e pneumotórax (98). Outro tipo de tumor associado a CPAM é o carcinoma bronquioloalveolar, ou adenocarcinoma in situ, que é associado à CPAM tipo 1 (aproximadamente 1%), normalmente descoberto na adolescência ou idade adulta (85, 99-102).

## 2.4 ESTADO DA ARTE: O QUE HÁ DE NOVO

### 2.4.1 Estudos citogenéticos

A formação do pulmão é um processo bem organizado, coordenado por mediadores e interações mesenquimais e epiteliais, em todos os estágios do desenvolvimento. No entanto, o potencial envolvimento desses mediadores na gênese da CPAM ainda não é bem determinado (103).

Duas teorias foram propostas para explicar o mecanismo patofisiológico da CPAM. A hipótese ambiental postula que a expressão persistente de mediadores do desenvolvimento pulmonar precoce causada por defeito genético leva a uma alteração do processo de ramificação brônquica secundária ao aumento da concentração desses mediadores (104).

Mais recentemente, estudos histológicos da CPAM sugeriram a hipótese obstrutiva, segundo a qual ocorre uma obstrução focal da árvore brônquica durante o processo de ramificação brônquica, causada tanto por alteração funcional (peristaltismo brônquico) ou por causa orgânica (estenose brônquica), levando a aumento da concentração local de mediadores regulatórios e, conseqüentemente, a uma ramificação aberrante que se expressa como CPAM (77, 103).

No quadro a seguir, foram sumarizados por Leblanc e colegas (103) os principais mediadores já descritos relacionados ao processo de formação pulmonar e suas implicações possíveis na gênese da CPAM.

Quadro 4: Genes relacionados à CPAM.

Genes e moléculas controladoras da formação das vias aéreas	Função	Hipóteses patofisiológicas para a formação da CPAM por modelos de camundongos ou tecidos humanos ressecados com CPAM
Gene do Fator de Transcrição da Tireoide ( <i>Nkx2</i> )	Codifica a proteína identificada como Fator de Transcrição Específico da Tireoide ( <i>TTF1</i> ). Durante o estágio embrionário: expressão de <i>Nkx2</i> na parede ventral do intestino primitivo anterior regula o aparecimento dos brotos pulmonares.	<i>Morotti et al.</i> : descreveram que, em pulmões fetais, a <i>TTF1</i> decresce no epitélio brônquico, bronquiolar e alveolar durante o avanço da idade gestacional e na evolução da citodiferenciação, enquanto que na CPAM tipos 1, 2 e 3 a <i>TTF1</i> é expressa na maior parte do epitélio bronquiolar dos cistos (105).
Gene determinante sexual Y-box2 ( <i>Sox2</i> )	Durante o estágio embrionário: expresso na região dorsal do intestino primitivo anterior. Tem papel na separação entre o esôfago dorsal e a traqueia ventral. No período pseudoglandular: é expresso nas células proximais indiferenciadas do intestino primitivo. Envolvido na diferenciação das células do epitélio do endoderma em células basais através da regulação da expressão do <i>Trp63</i> (fator de transcrição).	<i>Ochieng et al.</i> : observaram nos pulmões de camundongos em desenvolvimento que a aparência de cistos semelhantes a CPAM pode ser explicada pela expressão anormal do <i>Sox2</i> nas células epiteliais. O cisto pode ser induzido por: diferenciação prematuras das células epiteliais apicais incapaz de responder ao <i>FGF10</i> , explicando uma paralisação na ramificação epitelial; e pela superexpressão do <i>GATA6</i> (Fator ligante do GATA 6), regulado pelo <i>Sox2</i> , conhecido pelo envolvimento na emergência de células tronco broncoalveolares, causando alterações celulares (106).
Gene Hox ( <i>Hoxb-5</i> )	Expressão no mesênquima circundante ao intestino primitivo anterior, durante o período embrionário, e expressão no período pseudoglandular durante a morfogênese da ramificação brônquica.	<i>Volpe et al.</i> : encontraram uma persistência na expressão de altos níveis no <i>Hoxb-5</i> em tecido pulmonar humano com CPAM durante o estágio sacular e alveolar. A expressão persistente do <i>Hoxb-5</i> pode alterar a expressão subsequente de genes envolvidos na adesão celular e essa alteração pode estar envolvida na formação de vias aéreas alteradas levando à formação de CPAM através do mesênquima circunjacente (107, 108).
Gene Yin Yang 1 ( <i>Yy1</i> )	Codifica um fator de transcrição de dedos de zinco. Conhecido por ter um papel na embriogênese através da regulação de inúmeros genes através da ativação seletiva ou repressão da transcrição.	<i>Boucherot et al.</i> : mostraram que a inativação do <i>Yy1</i> tem impacto na formação da cartilagem traqueal, altera a diferenciação celular, e anula a ramificação pulmonar, causando dilatação de vias aéreas semelhante a CPAM humana em ratos mutantes. Tem impacto na expressão do <i>SHH</i> o que reprime a expressão do <i>FGF10</i> . A análise de tecido pulmonar humano revelou redução na expressão do <i>Yy1</i> em crianças com BPP associado a mutações do <i>DICER1</i> , mas sem mudanças maiores na expressão do <i>Yy1</i> em pacientes com CPAM (52, 75).
Gene da proteína 7 ligante de ácido graxo ( <i>FABP-7</i> )	Codifica a <i>FABP-7</i> , que reduz a quantidade de ácido graxo no citoplasma.	<i>Wagner et al.</i> : analisaram tecido ressecado de CPAM fetal e pós-natal e mostraram redução na expressão do <i>FABP-7</i> . Como o <i>FABP-7</i> reduz a quantidade de ácido graxo no citoplasma e como os ácidos graxos inibem a ligação dos glicocorticoides ao receptor intracelular, há interferência no processo de maturação pulmonar, explicando porque a falta de ativação do <i>FABP-7</i> pode estar implicada na gênese da CPAM (109).

Gene do fator B de crescimento derivado de plaquetas ( <i>PDGF-B</i> )	Codifica o fator BB de crescimento derivado de plaquetas durante o estágio canalicular. Induz o desenvolvimento pulmonar através do aumento da proliferação celular.	<u>Liechty <i>et al.</i></u> : mostraram que o subtipo fetal do CPAM, que está crescendo rapidamente e progredindo para a hidropisia, tem um aumento na expressão gênica do fator de crescimento mesenquimal <i>PDGF-B</i> e proteína <i>PDGF-BB</i> elevada. As anormalidades da CPAM podem ser explicadas pela persistência da produção de <i>PDGF-B</i> em momento inadequado, levando à estimulação incessante do epitélio adjacente (110).
Proteína Sonic Hedgehog ( <i>Shh</i> ), Proteína Morfogenética Óssea 4 ( <i>BMP4</i> ), Sprouty 2 ( <i>SPRY2</i> ) e vias de sinalização Wnt, fator de crescimento transformador $\beta$ ( <i>TGF\beta</i> )	Durante o estágio embrionário: expressão no endoderma e mesoderma ( <i>TGF\beta</i> ). Tem papel na diferenciação precoce da traqueia e pulmões. Durante o estágio pseudoglandular: a alça de retroalimentação negativa da expressão de <i>FGF10</i> inibe o crescimento de brotos durante o processo de ramificação brônquica	
Fatores de crescimento de fibroblastos 10, 9, 7 ( <i>FGF10</i> , <i>FGF9</i> , <i>FGF7</i> )	Durante a fase pseudoglandular: expressão no mesênquima. Através de seu receptor de epitélio <i>FGFR2b</i> , leva à extensão do botão e ao crescimento da árvore aérea	<u>Gonzaga <i>et al.</i></u> : demonstraram que poderiam produzir lesões císticas ao injetar a proteína <i>FGF10</i> em pulmão de rato fetal por via transuterina. De acordo com o estágio de desenvolvimento e a localização da injeção, as lesões císticas diferiram (111). <u>Jancelewicz <i>et al.</i></u> : não encontraram uma alteração da expressão de <i>FGF10</i> nas amostras humanas CPAM fetais e pós-natais, utilizando análise de microarray de epitélio dissecado a laser e mesênquima. Uma superexpressão muito temporária do <i>FGF10</i> pode explicar esses achados contraditórios (112).

Retirado e traduzido de: Leblanc. *et al.*, 2017 (103).



### 2.4.2 Relação da CPAM tipo 4 e o BPP tipo I

Atualmente, duas linhas de pensamento discutem a relação entre a CPAM do tipo 4 e o BPP tipo cístico ou tipo I. A primeira delas, apoiada por pesquisadores como Stocker (58, 71), afirma que ambas são lesões distintas e, portanto, com diferentes prognósticos. Em 2009, Stocker e colegas propuseram uma tabela de diferenciação entre essas lesões, descrita abaixo:

Quadro 5 – Diferenças entre CPAM 4 e BPP tipo I.

	<b>CPAM 4</b>	<b>BPP tipo I</b>
Idade de apresentação	Do nascimento aos quatro anos	15 meses a 12 anos
Condições associadas	Raras	Nefroma cístico, meduloblastoma, nefroblastoma
Citogenética	Não reportadas	Trissomia do 2 e 8
Revestimento do cisto	Pneumócitos do tipo 1 e 2	Segmentos de células cuboidais ou colunares
Parede do cisto	Perda de mesênquima denso	Camada subepitelial intermediária
Vasos sanguíneos	Parede normal a espessa	Sem particularidades

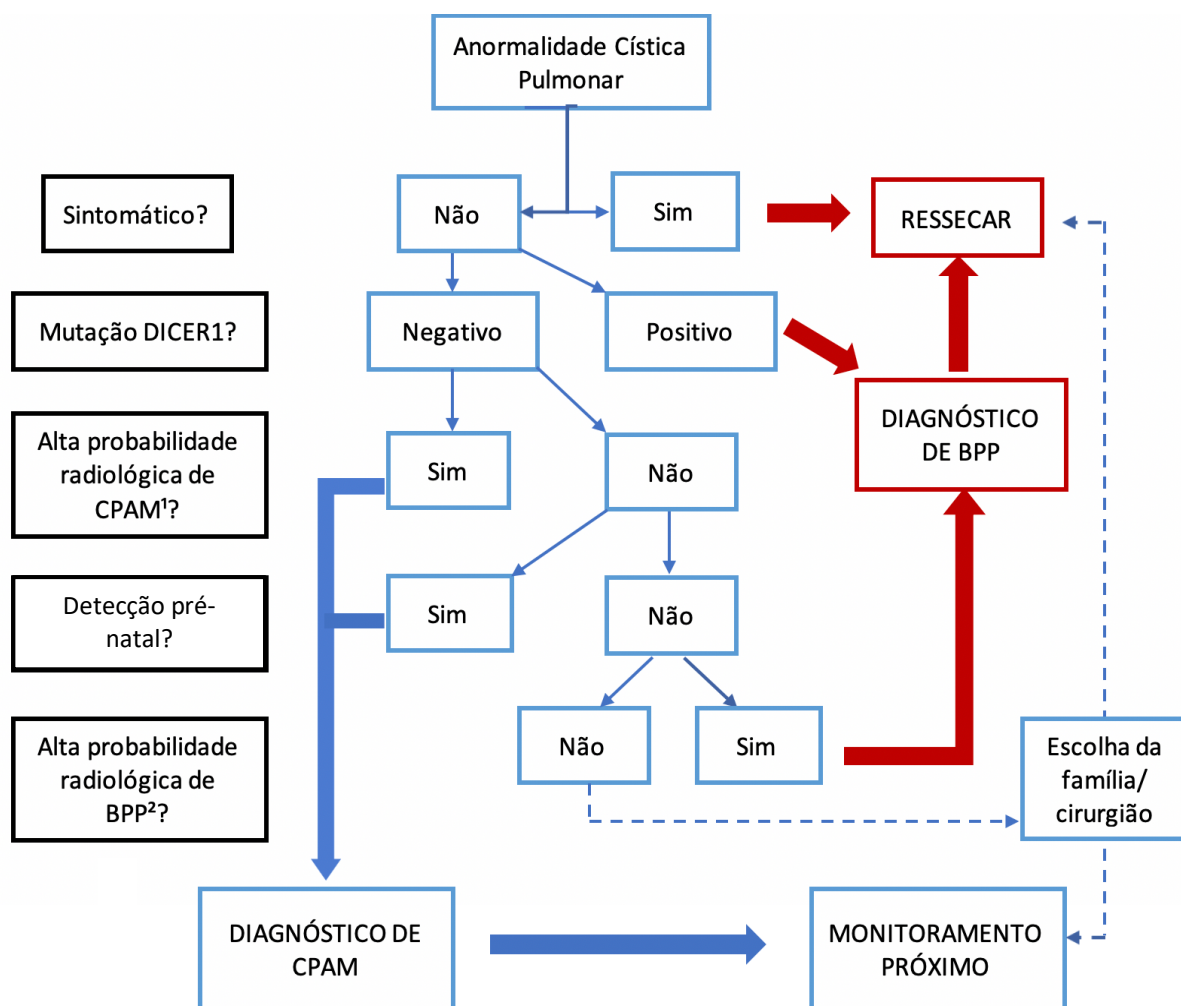
Retirado e traduzido de: Stocker *et al.*, 2009 (71).

Com o mesmo propósito, Feinberg e colegas propuseram um algoritmo (figura 1) para a diferenciação entre a CPAM e o BPP, criado a partir do estudo de 215 casos de anormalidades císticas pulmonares (113).

Em concordância com esta linha de pensamento, outros trabalhos avaliaram as relações entre a CPAM e neoplasias, especialmente o BPP. Nasr e colegas reportaram uma incidência de 2% de BPP em CPAM preexistentes (114). Outro estudo mostrou o desenvolvimento de BPP em regiões pulmonares com CPAM prévia em 7 pacientes (115). Esses estudos não assumem uma relação denexo causal entre as duas lesões.

Por outro lado, há a linha de pensamento defendida por Dehner e colegas que suplanta a hipótese de que, na realidade, a lesão hoje denominada como CPAM do tipo 4 e o BPP são a mesma doença em estágios diferentes, dadas as similaridades citogenéticas entre essas lesões (62, 116-118). Este achado partiu de pesquisas realizadas pelo grupo do Registro Internacional de Blastoma Pleuropulmonar (PPBregistry), as quais mostraram que lesões puramente císticas, como a CPAM tipo 4, podem evoluir para estágios de maior malignidade, como o BPP tipo 3 ou sólido (119).

Outro fato que corrobora com esta hipótese é a frequente associação entre lesões císticas congênitas e blastomas, que pode ser explicada por alterações genéticas de transmissão familiar, como a síndrome do DICER1 (97). Tais dados indicam a necessidade de um diagnóstico diferencial bastante acurado das lesões císticas congênitas, inclusive com estudos citogenéticos e imuno-histoquímicos, com fins à diferenciação entre as lesões de CPAM e BPP. Além da avaliação da presença de componentes sarcomatosos na avaliação histológica, o teste para os marcadores como citoqueratina, surfactante e Fator de Transcrição da Tireoide (TTF), e a pesquisa para mutação germinativa heterozigótica no DICER1 podem ser úteis para este fim (71, 119).



<sup>1</sup> Fatores de alta probabilidade para CPAM: qualquer região hiperinsuflada ou a presença de vaso nutridor sist mico.

<sup>2</sup> Fatores de alta probabilidade para BPP: anormalidade em mais de um lobo ou bilateral, desvio de mediastino ou cisto complexo.

Figura 1 – Algoritmo para a defini o diagnóstica e conduta para lesão cística pulmonar (BPP vs CPAM). Traduzido e modificado de Feinberg *et al*, 2016 (113).

### 2.4.3 Controvérsias em relação ao tratamento de assintomáticos

O tratamento de pacientes sintomáticos com a ressecção cirúrgica de urgência está bem estabelecido (120). No entanto, ainda existem dúvidas sobre a necessidade e o melhor momento para a abordagem cirúrgica em pacientes assintomáticos (121-123). Apesar dessa indefinição, nota-se uma tendência maior para a realização da cirurgia eletiva precoce.

Os autores que preferem o tratamento conservador justificam que existe a possibilidade de regressão da lesão, motivo pelo qual a cirurgia eletiva seria desnecessária, acrescentando riscos. Ademais, consideram que a cirurgia em pacientes muito jovens tem maior potencial para complicações, tanto por limitações à técnica cirúrgica, quanto pelo risco anestésico elevado para estes pacientes (95, 124).

Os argumentos a favor da ressecção cirúrgica precoce são variados. Alguns autores propõem a ressecção precoce para evitar o aparecimento de sintomas, dado que a cirurgia na primeira infância tem comprovada segurança (125-127). Também são citadas a possibilidade de dificuldade na realização da ressecção quando da ocorrência de infecções de repetição e a possibilidade de diagnóstico anatomopatológico inadequado, visto que a presença de hiperinsuflação crônica e fibrose tecidual podem alterar a arquitetura original da lesão, impossibilitando a identificação dos elementos diagnósticos-chaves da CPAM (128).

Além disso, outros argumentos favoráveis à ressecção eletiva precoce seriam a prevenção da realização de repetidos exames de imagem, poupando o paciente da radiação ionizante; a prevenção da perda de pacientes durante o acompanhamento; a melhor definição diagnóstica quando estudos de imagem não forem capazes de fazê-lo; evitar o possível desenvolvimento de neoplasias associadas à CPAM e a possibilidade de crescimento compensatório com recuperação da função pulmonar (129).

### 3 JUSTIFICATIVA

Dentre o espectro de doenças respiratórias na infância, a CPAM corresponde a parcela de significativa morbidade, embora seja epidemiologicamente menos comum que as infecções em geral. Observando a relevância do assunto, realizamos um levantamento da literatura e observamos não haver grandes séries sobre tal patologia, ainda mais em se tratando de literatura médica da América Latina, com publicações limitadas basicamente a relatos de caso e séries com poucos casos e sem seguimento dos pacientes em período pós-operatório.

Considerando este cenário, encontramos um estudo brasileiro de coorte retrospectiva de 22 anos que avaliou 10 casos de CPAM, com achados de diagnóstico predominante em lactentes, predominância do sexo masculino e distribuição homogênea entre os pulmões. Apenas duas crianças apresentaram diagnóstico pré-natal através de ultrassonografia (130). Uma coorte anterior realizada no mesmo cenário proposto por este projeto avaliou pacientes pediátricos submetidos a cirurgia de ressecção de lesões congênitas pulmonares em 10 anos. Foram identificados 39 casos de malformações pulmonares, dos quais 14 eram CPAM (53).

Além disso, observa-se escassez de dados de literatura que definam qual o impacto da CPAM na população pediátrica em termos de morbimortalidade e o ônus associado à doença e às possíveis complicações, em se tratando de tratamentos cirúrgicos. Não há, da mesma forma, nenhum estudo prévio que avalie o impacto da mudança da classificação da doença no estabelecimento diagnóstico e na classificação dos tipos de CPAM, o que, por sua vez, pode gerar alterações na conduta e no prognóstico dos pacientes.

Diante disso, percebemos a necessidade de estudar uma grande série, analisando os casos de CPAM em um serviço de referência em cirurgia torácica pediátrica, o Hospital da Criança Santo Antônio, pertencente ao Complexo Hospitalar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - RS. As perguntas de pesquisa que serão abordadas nesta dissertação são as seguintes:

1- Quais as características da população pediátrica atendida no HCSA que recebeu o diagnóstico de CPAM no período de 1996 a 2018?

2- Há a possibilidade de alterações no diagnóstico de CPAM dos pacientes pediátricos operados na Santa Casa de Porto Alegre nos últimos 22 anos após revisão anatomopatológica, considerando as mudanças na classificação e os novos conhecimentos sobre a doença?

Nossa hipótese é que as características da população atendida sejam semelhantes às relatadas nas séries de casos anteriores. Acreditamos também que a revisão anatomopatológica pode gerar alterações no diagnóstico e no prognóstico dos pacientes, justificando a importância do estudo do tema, considerando os conhecimentos mais atuais tanto relacionados à classificação da doença, quanto à possibilidade de erro diagnóstico com doenças neoplásicas.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a ocorrência da CPAM em uma população pediátrica, atendida em um serviço de referência de cirurgia torácica, pelo período de 22 anos, com foco na avaliação da classificação histopatológica da doença com relação aos seus subtipos.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar as características gerais da população pediátrica com diagnóstico de CPAM;

Avaliar a forma de apresentação clínica na doença, verificando a existência de diferenças com relação aos tipos de CPAM;

Avaliar os métodos diagnósticos utilizados e a acurácia na identificação das patologias analisadas;

Avaliar a associação de cada tipo de CPAM com sua localização anatômica de maior prevalência, bem como a existência de associações com outras malformações;

Avaliar as indicações e quais os tratamentos cirúrgicos foram realizados;

Avaliar resultados de tratamentos indicados e as possíveis complicações relacionadas ao tratamento;

Avaliar a morbimortalidade associada a doença, tanto no período pré quanto trans e pós-operatório.

Avaliar a concordância entre o diagnóstico radiológico, cirúrgico e histopatológico;

Avaliar as dificuldades no estabelecimento do diagnóstico histopatológico da CPAM, a partir da revisão das lâminas de histopatologia e imuno-histoquímica de cada caso, levando em consideração as mudanças ocorridas na classificação da doença e possíveis alterações na determinação do tipo de lesão ou no diagnóstico dos pacientes.

## 5 REFERÊNCIAS

1. Schittny JC. Development of the lung. *Cell and tissue research*. 2017;367(3):427-44.
2. Schittny J, Burri P. Development and Growth of the Lung. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI (eds). *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 94-114.
3. Woods JC, Schittny J. Lung Structure at Preterm and Term Birth. In: Jobe A, Whitsett J, Abman S (eds.). *Fetal and Neonatal Lung Development: Clinical Correlates and Technologies for the Future*. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. p. 126-140.
4. Boyden E, Tompsett D. The changing patterns in the developing lungs of infants. *Cells Tissues Organs*. 1965;61(2):164-92.
5. Dubreuil G, Lacoste A, Raymond R. Observations sur le developpement du poumon humain. *Bull Histol Tech Microsc*. 1936;13:235-45.
6. Engel S. The structure of the respiratory tissue in the newly-born. *Cells Tissues Organs*. 1953;19(4):353-65.
7. Burri PH. Postnatal growth and maturation of the lung. *Chest*. 1975;67(2 Suppl):2S-3S.
8. Schittny J, Mund S. A re-examination of the maturation of the alveolar septa revealed that microvascular maturation takes place in parallel to alveolarization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:A317.
9. Sadler, TW. *Langman's Medical embryology*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
10. Larsen WJ, Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. *Larsen's Human Embryology*. Londres: Elsevier - Churchill Livingstone; 2014.
11. Cardoso WV, Lü J. Regulation of early lung morphogenesis: questions, facts and controversies. *Development*. 2006;133(9):1611-24.
12. Hines EA, Sun X. Tissue crosstalk in lung development. *Journal of cellular biochemistry*. 2014;115(9):1469-77.
13. Swarr DT, Morrisey EE. Lung endoderm morphogenesis: gasping for form and function. *Annual review of cell and developmental biology*. 2015;31:553-73.
14. Djonov V, Burri P. Vascular development: vasculogenesis and angiogenesis. In: *Microvascular research: biology and pathology*. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 91-6.

15. Kinane TB. Lung development and implications for hypoplasia found in congenital diaphragmatic hernia. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2007;145C:117–124.
16. Burri PH. Development and growth of the human lung. In: *Handbook of physiology*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2011. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cphy.cp030101>>. Acesso em março de 2020.
17. Kitaoka H, Burri PH, Weibel ER. Development of the human fetal airway tree: analysis of the numerical density of airway endtips. *The Anatomical Record*. 1996;244(2):207-13.
18. Schittny JC, Miserocchi G, Sparrow MP. Spontaneous peristaltic airway contractions propel lung liquid through the bronchial tree of intact and fetal lung explants. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2000;23(1):11-8.
19. Sparrow M, Warwick S, Mitchell H. Foetal airway motor tone in prenatal lung development of the pig. *European Respiratory Journal*. 1994;7(8):1416-24.
20. Kitagawa M, Hislop A, Boyden E, Reid L. Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia a quantitative study of airway, artery, and alveolar development. *British Journal of Surgery*. 1971;58(5):342-6.
21. Hartung EA, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects. *Pediatrics*. 2014;134(3):e833-e45.
22. Boyden EA. The structure of the pulmonary acinus in a child of six years and eight months. *American Journal of Anatomy*. 1971;132(3):275-99.
23. Rogelj S, Klagsbrun M, Atzmon R, Kurokawa M, Haimovitz A, Fuks Z, et al. Basic fibroblast growth factor is an extracellular matrix component required for supporting the proliferation of vascular endothelial cells and the differentiation of PC12 cells. *The Journal of cell biology*. 1989;109(2):823-31.
24. Burri PH. Lung Development and Pulmonary Angiogenesis. In: Gaultier C., Bourbon J.R., Post M. (eds) *Lung Development*. Clinical Physiology Series. New York: Springer, 1999. p. 122-51.
25. Winkelmann A, Noack T. The clara cell: a “third reich eponym”? *European Respiratory Journal*. 2010;36(4):722-7.
26. Groenman F, Unger S, Post M. The molecular basis for abnormal human lung development. *Neonatology*. 2005;87(3):164-77.
27. Kool H, Mous D, Tibboel D, de Klein A, Rottier RJ. Pulmonary vascular development goes awry in congenital lung abnormalities. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2014;102(4):343-58.



28. Madurga A, Mižiková I, Ruiz-Camp J, Morty RE. Recent advances in late lung development and the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2013;305(12):L893-L905.
29. Fishler R, Hofemeier P, Etzion Y, Dubowski Y, Sznitman J. Particle dynamics and deposition in true-scale pulmonary acinar models. *Scientific reports*. 2015;5:14071.
30. Henry F, Haber S, Haberthür D, Filipovic N, Milasinovic D, Schittny J, et al. The simultaneous role of an alveolus as flow mixer and flow feeder for the deposition of inhaled submicron particles. *Journal of biomechanical engineering*. 2012;134(12): 1210011–12100111.
31. Mund SI, Stampanoni M, Schittny JC. Developmental alveolarization of the mouse lung. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*. 2008;237(8):2108-16.
32. Sznitman J, Sutter R, Altorfer D, Stampanoni M, Rösgen T, Schittny J. Visualization of respiratory flows from 3D reconstructed alveolar airspaces using X-ray tomographic microscopy. *Journal of visualization*. 2010;13(4):337-45.
33. Tsuda A, Filipovic N, Haberthür D, Dickie R, Matsui Y, Stampanoni M, et al. Finite element 3D reconstruction of the pulmonary acinus imaged by synchrotron X-ray tomography. *Journal of Applied Physiology*. 2008;105(3):964-76.
34. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS, Mada M, Ball I, Garipov R, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;185(2):186-91.
35. Hyde DM, Tyler N, Putney L, Singh P, Gundersen H. Total number and mean size of alveoli in mammalian lung estimated using fractionator sampling and unbiased estimates of the Euler characteristic of alveolar openings. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 2004;277(1):216-26.
36. Tschanz SA, Salm LA, Roth-Kleiner M, Barré SF, Burri PH, Schittny JC. Rat lungs show a biphasic formation of new alveoli during postnatal development. *Journal of applied physiology*. 2014;117(1):89-95.
37. Roth-Kleiner M, Berger TM, Tarek MR, Burri PH, Schittny JC. Neonatal dexamethasone induces premature microvascular maturation of the alveolar capillary network. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*. 2005;233(4):1261-71.
38. Kauffman SL, Burri PH, Weibel ER. The postnatal growth of the rat lung II. Autoradiography. *The Anatomical Record*. 1974;180(1):63-76.

39. Schittny JC, Djonov V, Fine A, Burri PH. Programmed cell death contributes to postnatal lung development. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 1998;18(6):786-93.
40. Butler JP, Loring SH, Patz S, Tsuda A, Yablonskiy DA, Mentzer SJ. Evidence for adult lung growth in humans. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(3):244-7.
41. Cagle PT, Thurlbeck WM. Postpneumonectomy Compensatory Lung Growth1-4. *American Review of Respiratory Disease*. 1988;138:1314-26.
42. Hsia C, Herazo L, Fryder-Doffey F, Weibel E. Compensatory lung growth occurs in adult dogs after right pneumonectomy. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(1):405-12.
43. Kalenga M, Tschanz SA, Burri PH. Protein deficiency and the growing rat lung. I. Nutritional findings and related lung volumes. *Pediatric research*. 1995;37(6):783-88.
44. Massaro D, Massaro GD. Dexamethasone accelerates postnatal alveolar wall thinning and alters wall composition. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1986;251(2):R218-R24.
45. Schittny JC, Mund SI, Stampanoni M. Evidence and structural mechanism for late lung alveolarization. *American journal of physiology-lung cellular and molecular physiology*. 2008;294(2):L246-L54.
46. Carraro S, Filippone M, Da Dalt L, Ferraro V, Maretti M, Bressan S, et al. Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. *Early human development*. 2013;89 Suppl 3:S3–S5.
47. Irving IM. Malformations and acquired lesions of lungs, pleura and mediastinum. In: Lister J, Irving IM, editors. *Neonatal Surgery*. London: Butterworth & Co Ltd; 1990. pp. 265–271.
48. Lee EY, Boiselle PM, Cleveland RH. Multidetector CT evaluation of congenital lung anomalies. *Radiology*. 2008;247(3):632-48.
49. Mata JM, Caceres J, Lucaya J, Garcia-Conesa JA. CT of congenital malformations of the lung. *Radiographics*. 1990;10(4):651-74.
50. Stark P. Radiographic appearance of developmental anomalies of the lung. 2015. In: Muller N (Ed), Wilson K (Dep Ed). *UpToDate*. Wolters Kluwer, 2016.
51. Zylak CJ, Eyler WR, Spizarny DL, Stone CH. Developmental lung anomalies in the adult: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2002;22suppl1:S25-S43.

52. Boucherat O, Jeannotte L, Hadchouel A, Delacourt C, Benachi A. Pathomechanisms of congenital cystic lung diseases: focus on congenital cystic adenomatoid malformation and pleuropulmonary blastoma. *Paediatric respiratory reviews*. 2016;19:62-8.
53. Ferreira HPC, Fischer GB, Felicetti JC, Camargo JP, Andrade CF. Tratamento cirúrgico das malformações pulmonares congênitas em pacientes pediátricos. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):175-180.
54. Baird R, Puligandla PS, Laberge J-M, editors. Congenital lung malformations: informing best practice. *Seminars in pediatric surgery*. 2014;23(5):270-7.
55. Shanti CM, Klein MD, editors. Cystic lung disease. *Seminars in pediatric surgery*; 2008;17(1):2-8.
56. Chikkannaiah P, Kangle R, Hawal M. Congenital cystic adenomatoid malformation of lung: Report of two cases with review of literature. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*. 2013;30(3):215.
57. Ch'in K, Tang M. Congenital adenomatoid malformation of one lobe of a lung with general anasarca. *Archives of pathology*. 1949;48(3):221.
58. Stocker J. Congenital pulmonary airway malformation: a new name and expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Histopathology*. 2002;41(2):424-31.
59. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: classification and morphologic spectrum. *Human pathology*. 1977;8(2):155-71.
60. Jain A, Anand K, Singla S, Kumar A. Congenital cystic lung diseases. *Journal of clinical imaging science*. 2013;3:5.
61. Gornall A, Budd J, Draper E, Konje J, Kurinczuk J. Congenital cystic adenomatoid malformation: accuracy of prenatal diagnosis, prevalence and outcome in a general population. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2003;23(12):997-1002.
62. Priest JR, Williams GM, Hill DA, Dehner LP, Jaffé A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatric pulmonology*. 2009;44(1):14-30.
63. De Santis M, Masini L, Noia G, Cavaliere AF, Oliva N, Caruso A. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: antenatal ultrasound findings and fetal-neonatal outcome. *Fetal diagnosis and therapy*. 2000;15(4):246-50.

64. Evrard V, Ceulemans J, Coosemans W, De Baere T, De Leyn P, Deneffe G, et al. Congenital parenchymatous malformations of the lung. *World journal of surgery*. 1999;23(11):1123-32.
65. Nishibayashi SW, Andrassy RJ, Wooley MM. Congenital cystic adenomatoid malformation: A 30-year experience. *Journal of pediatric surgery*. 1981;16(5):704-6.
66. Nuchtern J, Harberg F, editors. Congenital lung cysts. *Seminars in pediatric surgery*. 1994;3(4):233-243.
67. Pinter A, Kalman A, Karsza L, Verebely T, Szemledy F. Long-term outcome of congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatric surgery international*. 1999;15(5-6):332-5.
68. Takeda S-i, Miyoshi S, Inoue M, Omori K-i, Okumura M, Yoon H-E, et al. Clinical spectrum of congenital cystic disease of the lung in children. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 1999;15(1):11-7.
69. Gajewska-Knapik K, Impey L. Congenital lung lesions: Prenatal diagnosis and intervention. *Seminars in pediatric surgery*. 2015;24(4):156-159.
70. Taguchi T, Suita S, Yamanouchi T, Nagano M, Satoh S, Koyanagi T, et al. Antenatal diagnosis and surgical management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Fetal diagnosis and therapy*. 1995;10(6):400-7.
71. Stocker JT. Cystic lung disease in infants and children. *Fetal and pediatric pathology*. 2009;28(4):155-84.
72. Wilson RD, Hedrick HL, Liechty KW, Flake AW, Johnson MP, Bebbington M, et al. Cystic adenomatoid malformation of the lung: review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2006;140(2):151-5.
73. Cangiarella J, Greco MA, Askin F, Perlman E, Goswami S, Jagirdar J. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: insights into the pathogenesis utilizing quantitative analysis of vascular marker CD34 (QBEND-10) and cell proliferation marker MIB-1. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1995;8(9):913-8.
74. Fromont-Hankard G, Philippe-Chomette P, Delezoide A-L, Nessmann C, Aigrain Y, Peuchmaur M. Glial cell-derived neurotrophic factor expression in normal human lung and congenital cystic adenomatoid malformation. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2002;126(4):432-6.
75. Boucherat O, Landry-Truchon K, Bérubé-Simard F-A, Houde N, Beuret L, Lezmi G, et al. Epithelial inactivation of Yy1 abrogates lung branching morphogenesis. *Development*. 2015;142(17):2981-95.

76. Fowler DJ, Gould SJ. The pathology of congenital lung lesions. *Seminars in pediatric surgery*; 2015;24(4):176-182.
77. Langston C, editor. *New concepts in the pathology of congenital lung malformations. Seminars in pediatric surgery.* 2003;12(1):17-37.
78. Gray ES, Smith NM. *Paediatric Surgical Pathology: An Illustrated Handbook of the Paediatric Biopsy.* New York: Churchill Livingstone; 1995.
79. Kunisaki SM, Barnewolt CE, Estroff JA, Ward VL, Nemes LP, Fauza DO, et al. Large fetal congenital cystic adenomatoid malformations: growth trends and patient survival. *Journal of pediatric surgery.* 2007;42(2):404-10.
80. Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, Liechty K, Howell L, Flake AW, et al. Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *Journal of pediatric surgery.* 2002;37(3):331-8.
81. Parikh DH, Rasiah SV, editors. *Congenital lung lesions: postnatal management and outcome. Seminars in Pediatric Surgery.* 2015;24(4):160-167.
82. Gardikis S, Didilis V, Polychronidis A, Mikroulis D, Sivridis E, Bougioukas G, et al. Spontaneous pneumothorax resulting from congenital cystic adenomatoid malformation in a pre-term infant: case report and literature review. *European journal of pediatric surgery.* 2002;12(3):195-8.
83. Aziz D, Langer JC, Tuuha SE, Ryan G, Ein SH, Kim PC. Perinatally diagnosed asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation: to resect or not? *Journal of pediatric surgery.* 2004;39(3):329-34.
84. Ruchonnet-Metrailler I, Leroy-Terquem E, Stirnemann J, Cros P, Ducoin H, Hadchouel A, et al. Neonatal outcomes of prenatally diagnosed congenital pulmonary malformations. *Pediatrics.* 2014;133(5):e1285-e91.
85. Sauvat F, Michel J-L, Benachi A, Emond S, Revillon Y. Management of asymptomatic neonatal cystic adenomatoid malformations. *Journal of pediatric surgery.* 2003;38(4):548-52.
86. Hulnick DH, Naidich DP, McCauley DI, Feiner HD, Avitabile A, Greco MA, et al. Late presentation of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Radiology.* 1984;151(3):569-73.
87. Parikh D, Samuel M. Congenital cystic lung lesions: is surgical resection essential? *Pediatric Pulmonology.* 2005;40(6):533-7.
88. Hernanz-Schulman M. Cysts and cystlike lesions of the lung. *Radiologic Clinics of North America.* 1993;31(3):631-49.

89. Oermann CM. Congenital pulmonary airway (cystic adenomatoid) malformation. In: Garcia-Prats, JA (Ed), Hoppin AG (Dep Ed). UpToDate. Wolters Kluwer, 2016.
90. Kim WS, Lee KS, Kim IO, Suh YL, Im JG, Yeon KM, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: CT-pathologic correlation. *American journal of roentgenology*. 1997;168(1):47-53.
91. Sullivan KJ, Li M, Haworth S, Chernetsova E, Wayne C, Kapralik J, et al. Optimal age for elective surgery of asymptomatic congenital pulmonary airway malformation: a meta-analysis. *Pediatric surgery international*. 2017;33(6):665-75.
92. Kapralik J, Wayne C, Chan E, Nasr A. Surgical versus conservative management of congenital pulmonary airway malformation in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of pediatric surgery*. 2016;51(3):508-12.
93. Davenport M, Warne S, Cacciaguerra S, Patel S, Greenough A, Nicolaidis K. Current outcome of antenally diagnosed cystic lung disease. *Journal of pediatric surgery*. 2004;39(4):549-56.
94. Laje P, Liechty KW. Postnatal management and outcome of prenatally diagnosed lung lesions. *Prenatal diagnosis*. 2008;28(7):612-8.
95. Wong A, Vieten D, Singh S, Harvey J, Holland AJ. Long-term outcome of asymptomatic patients with congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatric surgery international*. 2009;25(6):479-85.
96. Stanton M, editor. The argument for a non-operative approach to asymptomatic lung lesions. *Seminars in pediatric surgery*; 2015;24(4):183-186.
97. MacSweeney F, Papagiannopoulos K, Goldstraw P, Sheppard MN, Corrin B, Nicholson AG. An assessment of the expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformations and their relationship to malignant transformation. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27(8):1139-46.
98. Dusmet M, editor. Adult lung tumours of childhood origin. *Seminars in pediatric surgery*; 2015 Aug;24(4):196-200.
99. Casagrande A, Pederiva F. Association between congenital lung malformations and lung tumors in children and adults: a systematic review. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(11):1837-45.
100. Granata C, Gambini C, Balducci T, Toma P, Michelazzi A, Conte M, et al. Bronchioloalveolar carcinoma arising in congenital cystic adenomatoid malformation in a child: a case report and review on malignancies originating in congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatric pulmonology*. 1998;25(1):62-6.

101. Lantuejoul S, Nicholson AG, Sartori G, Piolat C, Danel C, Brabencova E, et al. Mucinous cells in type 1 pulmonary congenital cystic adenomatoid malformation as mucinous bronchioloalveolar carcinoma precursors. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(6):961-9.
102. West D, Nicholson AG, Colquhoun I, Pollock J. Bronchioloalveolar carcinoma in congenital cystic adenomatoid malformation of lung. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;83(2):687-9.
103. Leblanc C, Baron M, Desselas E, Phan MH, Rybak A, Thouvenin G, et al. Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use. *European journal of pediatrics*. 2017;176(12):1559-71.
104. Lezmi G, Hadchouel A, Khen-Dunlop N, Vibhushan S, Benachi A, Delacourt C. Congenital cystic adenomatoid malformations of the lung: diagnosis, treatment, pathophysiological hypothesis. *Revue de pneumologie clinique*. 2013;69(4):190-7.
105. Morotti RA, Gutierrez MC, Askin F, Profitt SA, Wert SE, Whitsett JA, et al. Expression of thyroid transcription factor-1 in congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2000;3(5):455-61.
106. Ochieng JK, Schilders K, Kool H, Boerema-De Munck A, Buscop-Van Kempen M, Gontan C, et al. Sox2 regulates the emergence of lung basal cells by directly activating the transcription of Trp63. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2014;51(2):311-22.
107. Volpe MV, Chung E, Ulm JP, Gilchrist BF, Ralston S, Wang KT, et al. Aberrant cell adhesion molecule expression in human bronchopulmonary sequestration and congenital cystic adenomatoid malformation. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2009;297(1):L143-L52.
108. Volpe MV, Pham L, Lessin M, Ralston SJ, Bhan I, Cutz E, et al. Expression of Hoxb-5 during human lung development and in congenital lung malformations. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2003;67(8):550-6.
109. Wagner AJ, Stumbaugh A, Tigue Z, Edmondson J, Paquet AC, Farmer DL, et al. Genetic analysis of congenital cystic adenomatoid malformation reveals a novel pulmonary gene: fatty acid binding protein-7 (brain type). *Pediatric research*. 2008;64(1):11-6.
110. Liechty KW, Crombleholme TM, Quinn TM, Cass DL, Flake AW, Adzick NS. Elevated platelet-derived growth factor-B in congenital cystic adenomatoid malformations requiring fetal resection. *Journal of pediatric surgery*. 1999;34(5):805-10.

111. Gonzaga S, Henriques-Coelho T, Davey M, Zoltick PW, Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, et al. Cystic adenomatoid malformations are induced by localized FGF10 overexpression in fetal rat lung. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2008;39(3):346-55.
112. Jancelewicz T, Nobuhara K, Hawgood S. Laser microdissection allows detection of abnormal gene expression in cystic adenomatoid malformation of the lung. *Journal of pediatric surgery*. 2008;43(6):1044-51.
113. Feinberg A, Hall NJ, Williams GM, Schultz KAP, Miniati D, Hill DA, et al. Can congenital pulmonary airway malformation be distinguished from Type I pleuropulmonary blastoma based on clinical and radiological features? *Journal of pediatric surgery*. 2016;51(1):33-7.
114. Nasr A, Himidan S, Pastor AC, Taylor G, Kim PC. Is congenital cystic adenomatoid malformation a premalignant lesion for pleuropulmonary blastoma? *Journal of pediatric surgery*. 2010;45(6):1086-9.
115. Papagiannopoulos KA, Sheppard M, Bush AP, Goldstraw P. Pleuropulmonary blastoma: is prophylactic resection of congenital lung cysts effective? *The Annals of thoracic surgery*. 2001;72(2):604-5.
116. Dehner LP, Messinger YH, Schultz KAP, Williams GM, Wikenheiser-Brokamp K, Hill DA. Pleuropulmonary blastoma: evolution of an entity as an entry into a familial tumor predisposition syndrome. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2015;18(6):504-11.
117. Hill DA, Jarzembowski JA, Priest JR, Williams G, Schoettler P, Dehner LP. Type I pleuropulmonary blastoma: pathology and biology study of 51 cases from the international pleuropulmonary blastoma registry. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(2):282-95.
118. Priest JR, McDermott MB, Bhatia S, Watterson J, Manivel JC, Dehner LP. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1997;80(1):147-61.
119. Dehner LP, Messinger YH, Williams GM, Stewart DR, Harney LA, Schultz KA, et al. Type I pleuropulmonary blastoma versus congenital pulmonary airway malformation type IV. *Neonatology*. 2017;111(1):76.
120. van Leeuwen K, Teitelbaum DH, Hirschl RB, Austin E, Adelman SH, Polley TZ, et al. Prenatal diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation and its postnatal presentation, surgical indications, and natural history. *Journal of pediatric surgery*. 1999;34(5):794-9.
121. Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, Flake AW, Howell LJ. Fetal lung lesions: management and outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;179(4):884-9.



122. Laberge JM, Puligandla P, Flageole H. Asymptomatic congenital lung malformations. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2005;14(1):16-33.
123. Lo AY-S, Jones S. Lack of consensus among Canadian pediatric surgeons regarding the management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Journal of pediatric surgery*. 2008;43(5):797-9.
124. Stanton M, Njere I, Ade-Ajayi N, Patel S, Davenport M. Systematic review and meta-analysis of the postnatal management of congenital cystic lung lesions. *Journal of pediatric surgery*. 2009;44(5):1027-33.
125. Aspirot A, Puligandla PS, Bouchard S, Su W, Flageole H, Laberge J-M. A contemporary evaluation of surgical outcome in neonates and infants undergoing lung resection. *Journal of pediatric surgery*. 2008;43(3):508-12.
126. Truitt AK, Carr SR, Cassese J, Kurkchubasche AG, Tracy Jr TF, Luks FI. Perinatal management of congenital cystic lung lesions in the age of minimally invasive surgery. *Journal of pediatric surgery*. 2006;41(5):893-6.
127. Tsai AY, Liechty KW, Hedrick HL, Bebbington M, Wilson RD, Johnson MP, et al. Outcomes after postnatal resection of prenatally diagnosed asymptomatic cystic lung lesions. *Journal of pediatric surgery*. 2008;43(3):513-7.
128. Rosado-de-Christenson ML, Stocker JT. Congenital cystic adenomatoid malformation. *Radiographics*. 1991;11(5):865-86.
129. Komori K, Kamagata S, Hirobe S, Toma M, Okumura K, Muto M, et al. Radionuclide imaging study of long-term pulmonary function after lobectomy in children with congenital cystic lung disease. *Journal of pediatric surgery*. 2009;44(11):2096-100.
130. Souza JA, Struffaldi CV, Capella MR, Goldberg P, Quaresma ER, Araújo EJ, et al. Malformação adenomatóide cística pulmonar em crianças: análise de 10 casos. *ACM Arq Catarin Med*. 2003;32(4):47-55.

TEXTO REFERENTE AO ESTUDO CLÍNICO E ESTUDO DE REVISÃO:

SIGILO ATÉ 01/09/2021

## 8 CONCLUSÕES DA DISSERTAÇÃO

Apesar da raridade da doença, o conhecimento sobre a CPAM é de fundamental importância. O impacto sobre a vida dos pacientes, sobretudo em relação à possibilidade de infecções de repetição, com redução da qualidade de vida, não pode ser desconsiderado. Além disso, com os novos conhecimentos em citogenética, é possível que se estabeleça de forma mais clara a relação com o blastoma pleuropulmonar, com impacto importante no planejamento cirúrgico e, conseqüentemente, no prognóstico dos pacientes e no planejamento em relação ao acompanhamento no período pós-operatório.

Os trabalhos aqui desenvolvidos demonstraram que a CPAM constitui importante desafio diagnóstico, tanto pela sua raridade, quanto pela dificuldade em sua classificação. A correta identificação da lesão depende da expertise do centro médico, o que se demonstra na capacidade de reconhecimento dos elementos clínicos e histológicos definidores da doença, e no uso de uma classificação atualizada e abrangente. Há, também, a necessidade de realização de estudos imunoistoquímicos que descartem, obrigatoriamente, a presença de doença neoplásica, e que façam a diferenciação entre a CPAM e seus diagnósticos diferenciais, incluindo outros tipos de malformação pulmonar.

Este grupo sugere aos demais centros de cirurgia torácica pediátrica o acompanhamento prolongado dos pacientes operados por CPAM, e a revisão criteriosa de casos de CPAM dos tipos 1 e 4, pelo risco de confusão diagnóstica com o blastoma pleuropulmonar.

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo das malformações pulmonares é desafiador, tanto pela complexidade do tema, como pela variedade de apresentações clínicas possíveis. Pensar nesta hipótese é necessário, embora a frequência da ocorrência dessas lesões seja baixa, o que faz com que sejam, habitualmente, diagnósticos de exclusão para a maioria dos pneumologistas.

Muitos estudos com avaliação genética e imunoistoquímica têm revelado achados muito interessantes que podem, inclusive, mudar o modo como interpretamos a ocorrência dessas doenças, bem como o modo como lidamos com os pacientes, especialmente com relação ao acompanhamento pós-operatório. A ideia de cura após a ressecção da CPAM, por exemplo, deverá em breve ser substituída por um acompanhamento cuidadoso em longo prazo, para a avaliação da ocorrência de recorrência da lesão, ou mesmo progressão para neoplasia.

A realização dos trabalhos aqui expostos permitiu que eu incrementasse consideravelmente meus conhecimentos sobre o tema. Mas também mostrou o quanto nós, médicos e demais profissionais da saúde, podemos dificultar a realização de pesquisas clínicas, na medida em que deixamos de registrar adequadamente os dados dos pacientes. Muitas análises propostas inicialmente foram alteradas ao longo da realização da pesquisa, dada a dificuldade na aquisição de variáveis por falta de registro.

Ainda assim, apesar das dificuldades encontradas por quem escolhe a seara da ciência, é de extrema importância continuar acreditando que a pesquisa tem o poder de mudar a realidade, quando nos permite enxergar aquilo que está oculto por nossa ignorância. E, por isso, só se pode pensar em um futuro melhor com uma educação que seja de qualidade, e para todos.

TEXTO REFERENTE AOS APÊNDICES:

SIGILO ATÉ 01/09/2021