

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**

**MALFORMAÇÃO ADENOMATÓIDE CÍSTICA DO  
PULMÃO DIAGNOSTICADA AO NASCIMENTO**

**Joziele de Souza Lima**

**Belo Horizonte**

**2012**

**Joziele de Souza Lima**

# **MALFORMAÇÃO ADENOMATÓIDE CÍSTICA DO PULMÃO DIAGNOSTICADA AO NASCIMENTO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Marcos José Burle de Aguiar.

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Augusto Moreira Camargos.

**Belo Horizonte**  
**Faculdade de Medicina - UFMG**  
**2012**

# UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Reitor:** Prof. Clélio Campolina Diniz

**Vice-Reitora:** Prof<sup>a</sup>. Rocksane de Carvalho Norton

**Pró-Reitor de Pós-Graduação:** Prof. Ricardo Santiago Gomez

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Prof. Renato de Lima dos Santos

**Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Francisco José Penna

**Vice-Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

**Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:** Prof<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**Chefe do Departamento de Pediatria:** Prof<sup>a</sup>. Benigna Maria de Oliveira

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde –**

**Saúde da Criança e do Adolescente:** Prof<sup>a</sup>. Ana Cristina Simões e Silva

**Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde –**

**Saúde da Criança e do Adolescente:** Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente:**

Prof<sup>a</sup>. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof<sup>a</sup>. Ivani Novato Silva

Prof<sup>a</sup>. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Prof. Marcos José Burle de Aguiar

Michelle Ralil da Costa

Dedico esse trabalho:

À minha família que sempre incentivou meus estudos, me apoiando em cada etapa com amor e compreensão.

A Renato por escolher estar ao meu lado em cada passo.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para este projeto de mestrado.

Ao meu orientador, Prof. Marcos Aguiar, que sempre acreditou nesse projeto e com sua disponibilidade e entusiasmo proporcionou a realização de mais essa etapa em minha carreira.

Ao meu coorientador, Prof. Paulo Camargos, pela oportunidade de trabalharmos juntos e por sua importante colaboração para que esse trabalho se concretizasse.

Aos meus pais, Lieci e Valdir, e minha irmã Louise, pela carinho, compreensão e apoio em todas as etapas de minha vida.

Ao meu marido, Renato, com quem posso dividir essa conquista, com a certeza de que sua paciência, zelo e amor foram fundamentais para sua realização.

Aos colegas da pediatria por sua ajuda durante dois anos de uma caminhada difícil, tornando-a menos árdua.

## **NOTA EXPLICATIVA**

De acordo com as normas estabelecidas pelo Colegiado do Programa de Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a dissertação será apresentada sob a forma de dois artigos, sendo um de revisão e um original.

Essa formatação é normatizada pela regras de Vancouver.

Assim, esta dissertação seguirá o seguinte esquema: considerações iniciais, objetivos, artigo 1 (revisão) – MALFORMAÇÃO ADENOMATÓIDE CÍSTICA DO PULMÃO, metodologia, artigo 2 (original) - ASPECTOS PERINATAIS DA MALFORMAÇÃO ADENOMATÓIDE CÍSTICA CONGÊNITA DO PULMÃO, considerações finais e anexos.

A versão do artigo de revisão a ser encaminhada para publicação não conterá as figuras adaptadas.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FABP-7	Proteína ácida ligadora de gordura 7
FGF	Fator de crescimento de fibroblasto
HNF-3 $\beta$	Fator nuclear do hepatócito
MAC	Malformação adenomatóide cística do pulmão
MHC	Maternidade do Hospital das Clínicas
MTC	Malformação torácica congênita
Rx	Radiografia
TC	Tomografia computadorizada
TIF-1	Fator de crescimento tireoidiano
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

## SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	09
2 ARTIGO DE REVISÃO: MALFORMAÇÃO ADENOMATOIDE CÍSTICA DO PULMÃO.....	11
3 OBJETIVOS.....	32
3.1 Objetivo geral.....	32
3.2 Objetivos específicos.....	32
4 MÉTODOS.....	33
4.1 Metodologia da revisão bibliográfica.....	33
4.2 Delineamento, população estudada, local de realização do estudo.....	33
4.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	34
4.4 Métodos diagnósticos.....	34
4.5 Aspectos Estatísticos.....	35
5 ARTIGO 2 - ARTIGO ORIGINAL: ASPECTOS PERINATAIS DA MALFORMAÇÃO ADENOMATÓIDE CÍSTICA CONGÊNITA DO PULMÃO	36
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
ANEXOS.....	54



## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

As malformações congênitas císticas do pulmão são raras, mas constituem um grupo clinicamente significativo que inclui a malformação adenomatóide cística do pulmão (MAC), seqüestro pulmonar, cistos broncogênicos e enfisema lobar congênito. A MAC é a mais comum delas e foi descrita pela primeira vez em 1949 por Ch'in e Tang. Sua incidência varia de 1:25.000 a 1:35.000 nascimentos.

O número de casos suspeitos dessa doença, durante a gestação, tem aumentado nas últimas décadas, provavelmente, devido à melhor tecnologia dos aparelhos de ultrassom utilizados atualmente e o emprego desse exame de imagem como forma de rastreamento para malformações durante a gestação.

Ultrassonografias pré-natais seriadas dos fetos com lesões torácicas ajudam a definir sua evolução natural e prognóstico. As lesões da MAC podem envolver, estabilizar ou progredir.

Ao nascimento a apresentação varia desde recém-nascidos assintomáticos, que representam um terço a metade dos casos, até distúrbios respiratórios graves, hipertensão pulmonar e morte neonatal.

O diagnóstico da MAC deve sempre ser confirmado no período pós-natal, através de exames de imagem como a radiografia e a tomografia computadorizada de tórax, preferencialmente a última.

O tratamento dessa malformação pode começar já no pré-natal, para aqueles fetos gravemente acometidos. Existe uma variedade de tratamentos que incluem desde uso materno de corticosteróides até aspiração de cistos ou mesmo cirurgia fetal aberta.

Nos recém-nascidos sintomáticos, a conduta preconizada atualmente é a ressecção da lesão através de lobectomia. Já para os assintomáticos não existe consenso.

Atualmente, existe uma tendência a valorização de cada filho. A diminuição do tamanho das famílias e a opção feita por muitas mulheres de adiar a maternidade têm aumentado incrivelmente a importância de cada gestação e os fatores emocionais relacionados a ela. Quando uma gestação resulta em um feto malformado inúmeras são as implicações futuras que devem ser consideradas.

Além disso, o maior controle sobre outras causas de mortalidade infantil, como, por exemplo, as doenças infecto-contagiosas, têm tornado as anomalias congênitas uma das principais causas de morbimortalidade infantil. Somam-se as inúmeras descobertas que têm sido feitas nas últimas cinco décadas nas áreas de genética, teratogênese, diagnóstico pré-natal, cuidados médicos e cirúrgicos para pacientes com anomalias congênitas. Considerando-se tal conjuntura torna-se imprescindível o melhor entendimento de malformações congênitas tais como a MAC cujo impacto econômico, social e emocional tornam-se cada vez mais importantes para a sociedade e a saúde pública.

Considerando a importância do conhecimento clínico e epidemiológico no diagnóstico precoce e na realização do aconselhamento genético, este estudo oferece a oportunidade de aumentar a compreensão da MAC, contribuindo para obtenção de informações sobre métodos diagnósticos, evolução perinatal e conduta nos casos suspeitos dessa malformação.

## 2 ARTIGO DE REVISÃO: MALFORMAÇÃO ADENOMATÓIDE CÍSTICA DO PULMÃO

### Resumo

**Objetivo:** rever a literatura sobre malformação adenomatóide cística do pulmão (MAC), enfocando aspectos perinatais. **Fonte dos dados:** revisão bibliográfica referente ao período 1966-2011, utilizando as base de dados PubMed/ MEDLINE e LILACS, a partir das palavras-chave: malformação adenomatóide cística congênita, doença cística pulmonar, diagnóstico pré-natal de malformações congênitas, desenvolvimento pulmonar. **Síntese dos dados:** MAC é uma anomalia congênita rara com incidência de 1:25.000 a 35.000 nascimentos, cuja etiologia permanece desconhecida. Geralmente é isolada e apresenta evolução variável. Existem 5 tipos (classificação de Stocker): tipo I composto por um ou mais cistos maiores que 02 cm de diâmetro, tipo II múltiplos cistos menores que 01 cm, tipo III massa de aparência sólida, tipo 0 lesão sólida e tipo IV grandes cistos periféricos. O diagnóstico pré-natal ultrassonográfico pode ser realizado entre 17 e 20 semanas. Complicações fetais geralmente ocorrem nos casos com grandes lesões pulmonares e podem levar à necessidade de procedimentos invasivos. Ao nascimento a apresentação varia desde recém-nascidos assintomáticos até distúrbios respiratórios graves e morte neonatal. O diagnóstico da MAC deve sempre ser confirmado no período pós-natal através de exames de imagem, preferencialmente a tomografia computadorizada de tórax. Os achados tomográficos apresentam boa correspondência com o diagnóstico anatomopatológico. Nos recém-nascidos sintomáticos, a conduta preconizada atualmente é a ressecção da lesão através de lobectomia. Nos assintomáticos não há consenso quanto ao tratamento cirúrgico. **Conclusão:** MAC é uma anomalia relativamente rara. Pode apresentar sintomas que exijam pronto diagnóstico e tratamento. Seu diagnóstico pré-natal é importante para adequado manejo fetal e pós-natal.

Palavras-Chaves: Anomalia congênita. Assistência perinatal. Malformação adenomatóide cística congênita do pulmão.

## Abstract

**Objective:** to review existent literature about cystic adenomatoid malformation (CAM), especially its perinatal aspects. **Sources:** bibliography review referent to 1966-2011, at PubMed/Medline and LILACS databases, using the following keywords: cystic adenomatoid malformation, cystic lung disease, congenital malformation prenatal diagnosis, lung development. **Summary of the findings:** CAM is a rare congenital malformation which incidence is 1:25,000 to 35000 births. Its etiology remains unknown. It usually occurs isolated and has a variable natural history. There are 5 types according to Stocker's classification: type I characterized by one or more cysts over 2cm in diameter, type II multiple cysts under 1cm, type III solid mass, type 0 solid lesion and type IV large peripheral cysts. The CAM prenatal diagnosis can be done from 17 to 20 gestational weeks by ultrasound. Fetal complications generally occur in cases that present large pulmonary lesions. It can make invasive fetal procedures necessary. The neonatal presentation varies from asymptomatic newborns to severe respiratory distress and even neonatal death. CAM diagnosis must be confirmed at the postnatal period using image exams, preferably thoracic CT scan. Tomographic finding keeps good correlation to anatomopathological diagnosis. For the symptomatic newborns the recommended management is lobectomy. For the asymptomatic ones there is no consensus about surgical treatment. **Conclusions:** CAM is a relatively rare anomaly. It can present symptoms that demand immediate diagnoses and treatment. The prenatal diagnosis is important to proper fetal and postnatal management.

Key words: Congenital abnormality. Perinatal Care. Cystic adenomatoid malformation of lung, congenital.

## 1. Introdução

A malformação adenomatóide cística do pulmão (MAC) é uma anomalia congênita rara, que corresponde a aproximadamente 25% das malformações pulmonares e decorre de uma anormalidade no desenvolvimento embrionário pulmonar (1-4). Sua incidência varia de 1:25.000 a 1:35.000 nascimentos (3, 5, 6). Acredita-se que possa ocorrer por um distúrbio na formação da segmentação brônquica e da rede capilar regional, resultando em diminuição dos alvéolos normais e dilatação dos bronquíolos terminais resultando na formação de cistos de tamanho variável (7-9) ou que possa ser uma lesão hamartomatosa da árvore brônquica (1-3, 5).

Na maioria das vezes, ela ocorre de forma isolada e unilateral, freqüentemente acometendo um único lobo pulmonar e sem preferência por um hemitórax (3, 6, 10, 11). Raramente associa-se a outras malformações congênitas como anomalias cardíacas, renais e alterações cromossômicas (2, 6, 10, 11). No entanto, pode se associar, mais freqüentemente, a outras anomalias pulmonares como seqüestro pulmonar e cistos broncogênicos (12).

A prevalência da MAC é semelhante em ambos os sexos (3, 13). Não foi encontrada associação com raça, idade materna ou predisposição familiar (1).

Para este trabalho foi realizada uma revisão e atualização da literatura sobre os aspectos perinatais mais importantes da MAC.

## 2. Métodos

Foram utilizados as bases de dados PubMed/ MEDLINE e LILACS para revisão bibliográfica, considerando o período de 1966 a 2011 e os seguintes descritores: Cystic adenomatoid malformation of lung, congenital OR diagnosis, prenatal OR lung OR cystic.

Foram avaliados meta-análises, estudos de coorte, transversais, caso-controle e relatos de caso, independentemente do tamanho amostral, que avaliaram aspectos da malformação adenomatóide cística do pulmão. Além disso, foram consultados livros textos conceituados sobre embriologia, genética e pneumologia pediátrica.

### 3. Embriologia

O desenvolvimento das vias aéreas inferiores (laringe, traquéia, brônquios e pulmões) se inicia precocemente na vida intra-uterina. Durante a quarta semana de gestação, o disco embrionário se dobra e sua porção dorsal é incorporada pelo embrião formando o intestino primitivo. Parte do saco vitelino também é incorporada pelo embrião e forma o intestino anterior, cujo mesênquima dará origem ao tecido conjuntivo, cartilagem e musculatura lisa do sistema respiratório. Ainda durante a quarta semana de gestação, ocorre a formação de um sulco mediano na parede ventral da faringe primitiva, chamado de fenda ou sulco laringotraqueal (14) (figura 1). O endoderma desse sulco origina o epitélio e as glândulas da laringe, traquéia e brônquios, além do epitélio pulmonar (14, 15).

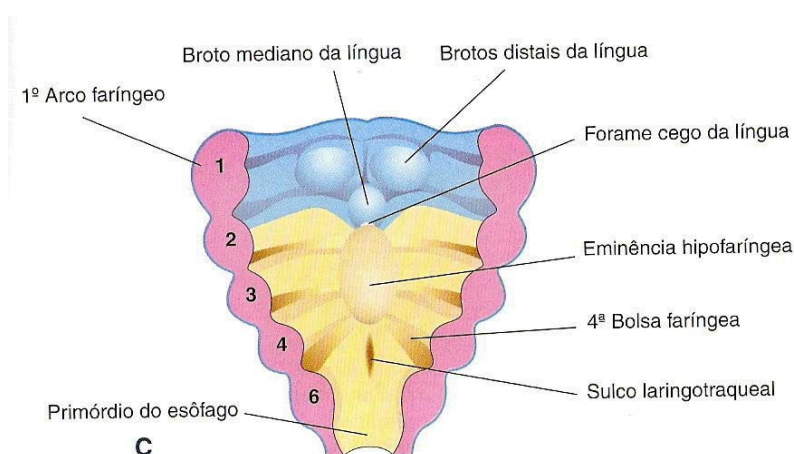


Figura 1 – Desenvolvimento do aparelho respiratório.

Adaptada de Moore, 2003 (14).

Cerca de 22 a 26 dias após a fertilização surge uma evaginação da fenda laringotraqueal que irá formar um divertículo respiratório saculiforme, também chamado de broto pulmonar. Inicia-se então a primeira das 5 etapas do desenvolvimento pulmonar, chamada de fase embriogênica.(16)

O divertículo recém formado então se alonga e surge em sua extremidade distal uma dilatação, envolvida por mesênquima, que é o broto traqueal. Esse broto logo se separa do intestino anterior primitivo e por volta do 26º ao 28º dia se

divide em duas tumefações que constituem os brotos dos brônquios primitivos (2, 14, 15) (Figura 2).

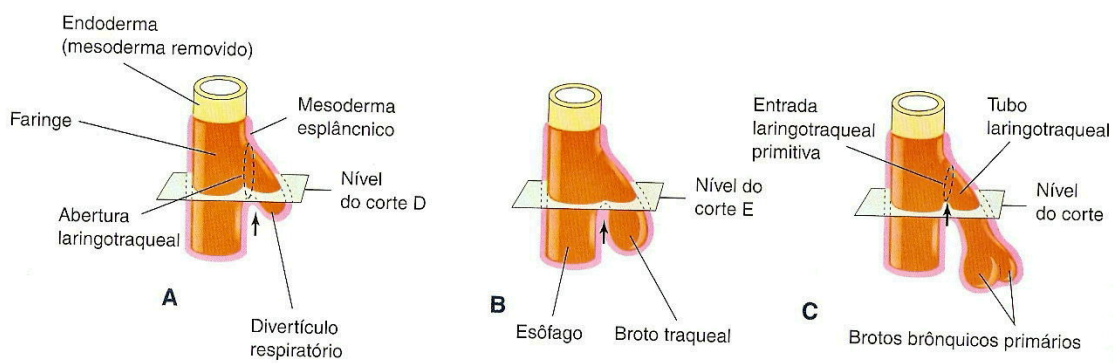


Figura 2 – Desenvolvimento do aparelho respiratório.

Adaptada de Moore, 2003 (14).

Após o período embriogênico, que se estende da fertilização até a 8ª semana de gestação, inicia-se a fase pseudoglandular do desenvolvimento pulmonar, que se estende da 5ª à 16ª semana do desenvolvimento. Nela os brotos dos brônquios primitivos crescem e junto com o mesênquima adjacente se diferenciam em brônquios e suas ramificações, formando as grandes vias aéreas (2, 14, 15).

Durante a 5ª semana, a conexão de cada broto com a traquéia cresce e forma os brônquios principais. Esses irão se dividir para formar os brônquios secundários que darão origem aos ramos lobares, segmentares e intra-segmentares. À medida que isso ocorre, o mesênquima circundante também se divide (14, 15).

À direita, o brônquio lobar superior origina o lobo superior e o brônquio inferior se divide em dois para suprir os lobos médio e inferior. À esquerda, os dois brônquios secundários suprem os lobos superior e inferior (14).

Durante a 7ª semana, formam-se 10 brônquios segmentares no lado direito e 08 a 09 no esquerdo. Cada um deles, juntamente com sua massa mesenquimal, origina um segmento broncopulmonar (14).

As segmentações continuam até o final da 16ª semana de gestação quando as principais ramificações da árvore traqueobrônquica, isto é, da traquéia até os bronquíolos terminais, já estão formadas (14, 15).

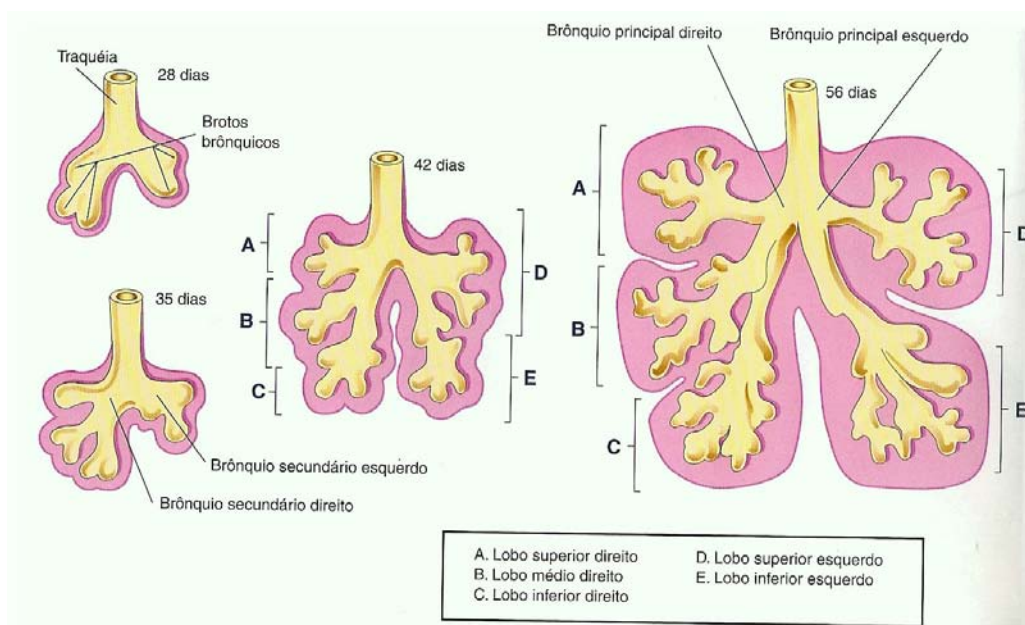


Figura 3 – Desenvolvimento do aparelho respiratório.

Adaptada de Moore, 2003 (14).

Inicia-se, então, a fase canalicular. Esta etapa do desenvolvimento pulmonar se superpõe ao final da fase anterior. As luzes dos brônquios e bronquíolos tornam-se maiores e o tecido pulmonar altamente vascularizado. Durante a 24ª semana os bronquíolos terminais se dividem em bronquíolos respiratórios a partir dos quais surgem 03 a 06 passagens tubulares que são os ductos alveolares. Além disso, até a 26ª semana de gestação, alguns sacos terminais (alvéolos primitivos) são formados, permitindo que a respiração seja possível (14).

Na 26ª semana inicia-se a fase de saco terminal. Essa etapa só termina com o nascimento. O desenvolvimento dos sacos terminais continua durante essa etapa e através do contato entre as células epiteliais e endoteliais surge a barreira hematoaérea (14).



Os sacos terminais são revestidos principalmente por células alveolares tipo I, os pneumócitos, através dos quais ocorrem as trocas gasosas. Dispersas, entre eles, estão células alveolares tipo II que secretam o surfactante pulmonar, uma mistura de fosfolípidos que facilita a expansão dos sacos terminais (14).

Recém-nascidos durante essa fase, mesmo tendo nascido prematuramente, têm estrutura pulmonar que permite sua sobrevivência (14).

A partir daí tem início a última fase do desenvolvimento pulmonar, chamada de fase alveolar. Trata-se da etapa que vai da 38ª semana até os 08 anos de idade, quando o desenvolvimento pulmonar se completa (2, 14).

Após o nascimento, os alvéolos se dilatam conforme o pulmão se expande, e à medida que isso ocorre vão amadurecendo. Somente os alvéolos imaturos mantêm a capacidade de se dividir, sendo o aumento do número de alvéolos primitivos e bronquíolos terminais os principais responsáveis pelo crescimento pulmonar nessa fase (14) (Quadro 1).

Assim, alvéolos pulmonares característicos só se formam após o nascimento. Aos 08 anos de idade há em média 300 milhões de alvéolos, o número habitual dos adultos (14).

A interação entre epitélio e mesênquima é de fundamental importância no desenvolvimento do trato respiratório, que também é regulado por fatores ambientais, físicos, componentes da matriz extracelular, moléculas de adesão e uma série de fatores de transcrição e peptídeos. É essa complexa combinação de fatores genéticos e ambientais que explica a variedade de malformações encontradas nas vias aéreas inferiores (16).

Quadro 1 - Fases da Maturação pulmonar e suas características

<b>Fase da maturação pulmonar</b>	<b>Período</b>	<b>Características</b>
<b>Embriogênica</b>	Fertilização a 8 <sup>a</sup> semana <sup>(a)</sup>	Formação do broto traqueal e brotos bronquiais primitivos
<b>Pseudoglandular</b>	5 <sup>a</sup> a 16 <sup>a</sup> semanas <sup>(b)</sup>	Formação de brônquios e bronquíolos terminais
<b>Canalicular</b>	16 <sup>a</sup> a 26 <sup>a</sup> semanas <sup>(b)</sup>	Expansão da luz dos brônquios e bronquíolos terminais, aumento da vascularização e desenvolvimento de ductos alveolares
<b>Saco terminal</b>	26 <sup>a</sup> semana <sup>(b)</sup> ao nascimento	Ductos alveolares originam os sacos terminais, surge barreira hematoaerea, células alveolares tipo I e II, produção de surfactante
<b>Alveolar</b>	38 <sup>a</sup> semana <sup>(b)</sup> a 8 anos	Amadurecimento pulmonar, aumento dos bronquíolos respiratórios e alvéolos

a)-considerar semanas de gestação; (b)-considerar semanas de desenvolvimento embrionário

#### 4. Patogênese

A patogênese da MAC ainda não foi bem definida. Alguns autores advogam a favor de uma lesão hamartomatosa da árvore brônquica, enquanto outros acreditam que uma parte do pulmão em desenvolvimento fica retida na fase pseudoglandular ou sacular da embriogênese resultando em uma atresia bronquial (5, 11). Estruturas císticas surgem a partir do crescimento excessivo de bronquíolos terminais com redução do número de alvéolos.

O desenvolvimento pulmonar envolve uma complexa interação entre epitélio e mesênquima, mediada por vários fatores de crescimento, fatores transcricionais e moléculas de sinalização tais como o fator de crescimento

tireoidiano (TIF-1), o fator nuclear do hepatócito (HNF-3 $\beta$ ), GATA-6, fatores de crescimento de fibroblasto (FGF), genes da família TGF- $\beta$ , genes HOX, genes *Sonic hedgehog* e *N-Myc*; além de receptores de ácido retinóico e glicocorticóides. Essas cascatas sinalizadoras têm sua expressão temporal, espacial e seqüencial reguladas por genes altamente conservados. Um ou mais desses fatores podem estar envolvidos na patogênese da MAC (11, 14, 17, 18).

Um dos fatores de transcrição importante no surgimento e desenvolvimento das pequenas vias aéreas é o HOXB-5. Volpe et al (19) demonstraram um aumento de sua expressão em tecido pulmonar afetado pela MAC. Jancelewics et al (20) encontram superexpressão não só desse fator mas, também, do fator de transcrição de tireóide e do FGF-9. Já o FGF-7 apresentou menor expressão quando comparado ao tecido normal.

Outros FGF parecem estar envolvidos na patogênese da MAC. A superexpressão do FGF-10 induzida de forma focal e transitória no tecido mesenquimal de modelos animais, em diversos locais e estágios de desenvolvimento, levou a alteração de desenvolvimento pulmonar e formação de diferentes tipos de cistos, muito similares aos encontrados na MAC (21).

Fetos que apresentaram rápida evolução da MAC, com presença de hidropisia e necessidade de intervenção intra-útero mostraram aumento na expressão do fator de crescimento derivado de plaquetas BB (expressão gênica e proteína), mas até o momento não há evidências de que este seja um fator causal da MAC (22).

Moléculas específicas de adesão celular, como  $\alpha$ -2 integrina e E-caderina, importantes no desenvolvimento pulmonar, também apresentaram um padrão de expressão alterado, sugerindo que a patogênese da MAC esteja associada a essa via de sinalização.

Wagner et al (11), por sua vez, demonstraram que fetos com MAC expressam menos proteína ácida ligadora de gordura 7 (FABP-7) em seu tecido comparados aos tecidos de fetos controles. Especula-se que menos FABP-7 resulte em maior quantidade de ácidos graxos insaturados de cadeia longa livres no citoplasma, inibindo os receptores de glicocorticóide e alterando o desenvolvimento pulmonar.

Apesar dos vários estudos envolvendo os mecanismos moleculares do desenvolvimento pulmonar, os eventos iniciais que levam aos distúrbios no

delicado equilíbrio da interação mesênquima-epitélio no pulmão ainda permanecem desconhecidos.

## 5. Classificação

A MAC foi descrita pela primeira vez em 1949 por Ch'in e Tang (1, 13, 23). Mas somente em 1977 ela foi classificada histopatologicamente. Stocker et al. descreveram, inicialmente, 03 subtipos de MAC. Posteriormente, foram acrescentados os tipos 0 e IV que são raros (1, 2, 13, 24-26):

O tipo 0 é caracterizado por uma lesão sólida, formada por estruturas semelhantes a bronquíolos, com cartilagem e músculo liso. Conhecida, também, como displasia acinar, é incompatível com a vida.

O tipo I é o mais comum, sendo composto por um ou mais cistos maiores que 02 cm de diâmetro. Os cistos contêm epitélio secretor mucinar com ou sem tecido cartilaginoso.

O tipo II se caracteriza por múltiplos cistos menores que 01 cm de diâmetro e presença de epitélio colunar ciliado sem tecido cartilaginoso.

O tipo III é constituído por uma massa de aparência sólida contendo estruturas semelhantes a bronquíolos e ductos alveolares, com epitélio cuboidal.

O Tipo IV é constituído de cistos grandes, periféricos, com origem em células alveolares. Apresenta epitélio não ciliado, sem tecido cartilaginoso.

Em 1985, Adzick et al (27) propuseram uma classificação baseada na anatomia e sonografia das lesões, numa tentativa de fornecer uma forma de avaliação mais simples e prática, com valor prognóstico, uma vez que a classificação de Stocker é histopatológica e não tem correlação com a gravidade das lesões.

As lesões foram divididas em macrocísticas e microcísticas. As macrocísticas consistem em múltiplos cistos maiores que 5 mm, com tecido pulmonar normal entremeado e aparência de preenchimento por líquido ao ultrassom. Elas têm melhor prognóstico devido a seu crescimento ser, habitualmente, mais lento. As microcísticas são aquelas com cistos menores que 5 mm e aparência homogênea no pulmão fetal. Quando extensas essas lesões podem levar a desvio de mediastino, hipoplasia pulmonar, polidrômio e hidropisia.

Uma outra classificação, clínica, foi proposta por Andrew Bush em 2001(28). Nela o termo malformação torácica congênita (MTC) engloba um espectro de lesões clinicamente descritas como sólidas, intermediárias e císticas. A MAC e outras malformações pulmonares como cistos broncogênicos seriam um tipo de MTC. Assim, a MAC classificada patologicamente como tipo I seria uma MTC cística, a tipo II intermediária e a tipo III sólida. A vantagem dessa classificação é ser mais simples e não presumir aspectos patológicos ou embriológicos.

## **6. Diagnóstico e Evolução**

O número de casos suspeitos de MAC identificados durante a gestação tem aumentado na última década. Isso se deve, provavelmente, à melhor tecnologia dos aparelhos de ultrassom usados atualmente e ao uso desse exame de imagem como forma de rastreamento para malformações durante a gestação (3, 5, 25). Ao ultrassom pré-natal, o pulmão fetal tem ecogenicidade semelhante ao fígado e baço, mas com ecotextura algo diferente. O diagnóstico pré-natal da MAC pode ser realizado a partir de 17 a 20 semanas de gestação e tem grande valor na conduta pós-natal dos recém nascidos afetados (29-31). Uma imagem pulmonar hiperecogênica, não pulsátil, associada ou não a formações císticas levam à suspeição da doença (2, 3, 25, 26). Podem-se encontrar, ainda, hidropisia, polidrâmnio e desvio do mediastino de acordo com a gravidade da lesão.

Uma vez identificada uma malformação congênita torácica devem-se excluir outras anomalias associadas. Apesar da MAC ocorrer habitualmente isolada, alguns casos de aneuploidia já foram descritos. O cariótipo está indicado apenas nos casos que apresentem malformações ou fatores de risco associados à anomalia pulmonar (3, 5, 32).

É difícil prever o comportamento da MAC durante o período pré-natal, podendo ocorrer sua evolução, estagnação ou involução. Essa última pode ser parcial ou total e pode chegar a até 70% dos casos. (33-36). Acredita-se que a redução da lesão possa ocorrer devido à descompressão do pulmão fetal através da perda de líquido por comunicações anômalas entre a malformação e a árvore traqueobrônquica, no entanto esse tipo de comunicação é raro. Outra

possibilidade é o crescimento da lesão ser maior que seu suprimento vascular (37).

Faz-se necessário o acompanhamento com ultrassons seriados, para definir o progresso da MAC e detectar o surgimento de complicações que possam requerer intervenção intra-útero, como a hidropisia. (32)

As complicações fetais geralmente ocorrem nos casos que apresentam grandes lesões pulmonares. A compressão esofágica pela massa torácica interfere na deglutição do líquido amniótico podendo determinar polidrâmio (38). Já a hidropisia é secundária a obstrução da veia cava e do coração levando, ainda, a grande desvio do mediastino. (39)

Atualmente, além do ultrassom é possível a realização da ressonância nuclear magnética fetal que permite diagnóstico precoce dessa malformação (40).

Destaca-se aqui, a necessidade de aconselhamento genético e acompanhamento psicológico para os pais, quando é realizado o diagnóstico pré-natal de MAC (41). Skari et al. (42), em 2006, identificaram o diagnóstico pré-natal de uma anomalia congênita como fator preditivo importante de estresse psicológico parental após o parto, enquanto acompanhamento gestacional adequado reduz a ansiedade dos pais.

Ao nascimento a apresentação varia desde recém-nascidos assintomáticos, que representam um terço a metade dos casos, até distúrbios respiratórios graves, hipertensão pulmonar e morte neonatal (2, 5, 10, 13, 25).

O diagnóstico da MAC deve sempre ser confirmado no período pós-natal em todos os recém-nascidos que apresentaram alterações compatíveis com essa malformação durante o pré-natal. Utilizam-se exames de imagem como a radiografia, a tomografia computadorizada (TC) de tórax, ou mesmo a ressonância nuclear magnética. Tradicionalmente, utiliza-se a TC de tórax (1, 32, 43). Mesmo aqueles recém-nascidos que evoluíram com normalização ultrassonográfica devem ser investigados. Vários trabalhos demonstraram alterações microcísticas à TC quando ultrassom pré-natal e RX de tórax pós-natal encontravam-se normais (3, 44, 45).

A radiografia de tórax pode mostrar imagem cística única ou múltipla e/ou massa sólida, infiltrado pulmonar, hiperinsuflação, desvio do mediastino e até mesmo pneumotórax. Os cistos podem ser preenchidos por ar e/ou fluído (1, 23, 25, 26). Seu valor diagnóstico é tido como limitado, sendo sua sensibilidade para

a presença de MAC estimada em 61% (44). A maioria dos recém-nascidos tem RX normal, o que não exclui o diagnóstico. No entanto, a identificação de uma massa cística é preditiva de sintomas e intervenção no período neonatal (36).

A tomografia demonstra lesões císticas características de MAC, contendo líquido e/ou ar, podendo apresentar outros sinais associados como os descritos para a radiografia (2, 25, 26). Sua sensibilidade é de 100% para detecção de alterações pulmonares, sem falso-positivos (44, 46). A tomografia é importante tanto para confirmação das lesões quanto para o planejamento do tratamento (30, 47).

Os achados tomográficos apresentam boa correspondência com o diagnóstico anatomopatológico (26, 30, 47). Tawil & Pilling (26), em 2005, descreveram uma série de 15 pacientes que foram submetidos à ressecção cirúrgica (lobectomia) e tiveram diagnóstico histopatológico comprovado de MAC. O diagnóstico tomográfico apresentou correspondência com o anatomopatológico em todos os casos. Griffin et al.(47), em 2008, realizou estudo semelhante envolvendo, no entanto, casos de malformações císticas pulmonares. Foram encontrados 12 casos de MAC à análise da tomografia de tórax e todos apresentaram correspondência anatomopatológica. Neste mesmo estudo, foram diagnosticados sete casos de sequestro pulmonar à tomografia, sendo 05 deles lesões híbridas com MAC à análise histopatológica.

O ultrassom pré-natal apresenta correspondência muito variável com os achados anatomopatológicos. Alguns estudos demonstraram que todos os casos classificados histopatologicamente como MAC foram diagnosticados no período pré-natal, outros demonstraram uma correspondência menor, em torno de 60%(3, 26, 30, 44).

A involução pós-natal da MAC é rara e deve ser documentada pela TC de tórax. Existem dois estudos que relatam tal fenômeno (48, 49).

## **7. Tratamento**

Durante o pré-natal é necessário determinar o tamanho da lesão e identificar a presença ou ausência de hidropisia. A conduta expectante é apropriada para os casos com lesões pequenas e sem hidropisia (50).

A cirurgia fetal é uma possibilidade de tratamento para fetos gravemente acometidos. Realiza-se a ressecção da massa pulmonar como forma de reverter à hidropisia e permitir crescimento pulmonar suficiente para a sobrevivência (37). A toracocentese fetal isoladamente mostrou-se inefetiva devida ao rápido reacúmulo de líquido no cisto. Ela pode ser utilizada como adjuvante até a derivação torácica ou ressecção da massa. No entanto, essa técnica não pode ser empregada nos casos de microcistos ou lesão sólida. Nesses casos pode-se administrar betametasona à mãe. Em 2010, Curran et al (50) relataram uma taxa de resolução da hidropisia de 77,8% e 84,6% de sobrevivência até a alta hospitalar nos casos submetidos ao tratamento com corticóide. Vale ressaltar que a cirurgia fetal apresenta riscos materno-fetais, principalmente o trabalho de parto prematuro e a mirror syndrome (35), que corresponde ao rápido desenvolvimento de sintomas de pré-eclâmpsia(51, 52).

Assim, nos casos que apresentem hidropisia fetal ou derrame pleural significativo, antes da 32ª semana de gestação, deve-se considerar a derivação toraco-amniótica. Naqueles em que haja compressão torácica por grande massa cística avaliar a punção aspirativa do cisto com ou sem colocação de cateter para drenagem contínua (7, 53). Após 32 semanas de gestação indica-se a interrupção da gestação e tratamento extra-uterino (8, 53).

A realização do cariótipo e do ecodopplercardiograma devem preceder os procedimentos (35).

A confirmação diagnóstica pós-natal da MAC requer exames de imagem que propiciem o planejamento cirúrgico (29, 51, 54). A lobectomia é o procedimento mais comum, podendo ser realizado por toracoscopia ou toracotomia.

Nos recém-nascidos sintomáticos, a conduta preconizada atualmente é a ressecção da lesão através de lobectomia, tão logo seja possível, preservando o máximo de parênquima pulmonar normal (13, 23, 24, 44).

Não existe até o momento um consenso sobre a condução dos recém-nascidos assintomáticos. A opção por ressecção cirúrgica das lesões ou, simplesmente, o seguimento dos pacientes ainda gera controvérsias. Alguns autores advogam a ressecção cirúrgica ao diagnóstico mesmo em casos assintomáticos devido ao alto risco de infecção, risco de comprometimento respiratório por pneumotórax ou aumento do tamanho dos cistos, possibilidade de



transformação maligna, recuperação pós-operatória mais rápida e crescimento compensatório do pulmão. Aqueles que são a favor da observação dos casos assintomáticos se baseiam na ausência de conhecimento sólido sobre a história natural da doença, possibilidade de regressão da lesão e riscos do procedimento cirúrgico (2, 3, 5, 10, 13, 44, 55).

Alguns autores têm recomendado a realização de broncoscopia de rotina na avaliação pré-operatória. O procedimento acrescenta informações sobre a anatomia da árvore traqueobrônquica importantes na elaboração da estratégia cirúrgica.

As complicações pós-operatórias e causas de reintervenção cirúrgica são empiema pleural, pneumonia, hemotórax, derrame pleural e drenagem prolongada (54, 56). A pneumonia é uma das complicações mais comuns (56). A taxa de reintervenção e óbito nos pacientes tratados em centros de referência são baixas e o procedimento cirúrgico considerado seguro (12, 54, 56).

Nos casos submetidos à ressecção cirúrgica da lesão e naqueles que evoluem para óbito deve ser realizado o estudo anatomopatológico ou necropsia (1, 2, 26).

## **8. Prognóstico**

O prognóstico de fetos com MAC é geralmente bom. Vários trabalhos demonstraram que a classificação histopatológica de Stocker não se relaciona com a gravidade da doença. Os fatores prognósticos fetais e neonatais estão relacionados com o tamanho da lesão e seu efeito sobre o desenvolvimento pulmonar, demonstrados através da presença de polidrâmnio, hidropisia fetal e hipoplasia pulmonar durante a gestação e o grau de disfunção respiratória pós-natal. Os achados pré-natais de polidrâmnio e hidropisia, provavelmente, refletem uma maior compressão do coração e veias centrais pela lesão (7, 57).

Crombleholme et al (58), em 2002, propuseram a razão entre o volume da MAC (comprimento x largura x altura x 0,52) e o perímetro cefálico fetal (CVR), calculados ao ultra-som pré-natal, no final do segundo ou início do terceiro trimestre de gestação, como medida preditora do prognóstico. Fetos com CVR  $\leq$  1,6 apresentaram 86% de chance de evolução favorável, sem hidropisia. Já aqueles com CVR  $>1,6$  apresentaram sobrevida de 53%, sem nenhuma

intervenção. Cass et al (59) avaliaram a acurácia dessa medida e da medida do volume da massa como preditores do prognóstico fetal. Massa acima de 5,2cm e CVR > 2 apresentaram forte correlação com prognóstico fetal reservado, principalmente o último, sendo úteis no acompanhamento e condução dos casos.

A MAC é uma anomalia relativamente rara, cujo número de casos diagnosticados durante o pré-natal tem aumentado. Os recém-nascidos podem apresentar sintomas que exijam pronto diagnóstico e tratamento. Seu diagnóstico pré-natal é importante para adequado manejo fetal e pós-natal, além de poder proporcionar acompanhamento e aconselhamento familiar.

## 9. Referências Bibliográficas

1. Tastan Y. Pathological case of the month. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154(6):633-4.
2. Barnes NA, Pilling DW. Bronchopulmonary foregut malformations: embryology, radiology and quandary. Eur Radiol. 2003;13(12):2659-73.
3. Calvert JK, Boyd PA, Chamberlain PC, Syed S, Lakhoo K. Outcome of antenatally suspected congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: 10 years' experience 1991-2001. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91(1):F26-8.
4. Marshall KW, Blane CE, Teitelbaum DH, van Leeuwen K. Congenital cystic adenomatoid malformation: impact of prenatal diagnosis and changing strategies in the treatment of the asymptomatic patient. AJR Am J Roentgenol. 2000;175(6):1551-4.
5. Laberge JM, Bratu I, Flageole H. The management of asymptomatic congenital lung malformations. Paediatr Respir Rev. 2004;5 Suppl A:S305-12.
6. Stevenson RE. Human malformations and related anomalies. 2nd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2006. xiv, 1495 p. p.
7. Viggiano MB, Amaral WB, Hamú ZC, Fonseca PSP, Castro JD, Pulcinelli F. Diagnóstico e conduta pré-natal em malformação adenomatóide cística pulmonar fetal: apresentação de um caso. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005;27(6):353-6.
8. 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.

9. Mann S, Wilson RD, Bebbington MW, Adzick NS, Johnson MP. Antenatal diagnosis and management of congenital cystic adenomatoid malformation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(6):477-81.
10. Bagolan P, Nahom A, Giorlandino C, Trucchi A, Bilancioni E, Inserra A, et al. Cystic adenomatoid malformation of the lung: clinical evolution and management. *Eur J Pediatr.* 1999;158(11):879-82.
11. 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). *Pediatr Res.* 2008;64(1):11-6.
12. Waszak P, Claris O, Lapillonne A, Picaud JC, Basson E, Chappuis JP, et al. Cystic adenomatoid malformation of the lung: neonatal management of 21 cases. *Pediatr Surg Int.* 1999;15(5-6):326-31.
13. Rocha G, Fernandes PC, Proenca E, Quintas C, Martins T, Azevedo I, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung--the experience of five medical centres. *Rev Port Pneumol.* 2007;13(4):511-23.
14. Moore KL, Persaud TVN. *The developing human : clinically oriented embryology.* 7th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2003. xv, 560 p. p.
15. Phelan PD, Olinsky A, Robertson CF. *Respiratory illness in children.* 4th ed. Oxford ; Boston: Blackwell Scientific Publications; 1994. vi, 414 p. p.
16. Girosi D, Bellodi S, Sabatini F, Rossi GA. The lung and the gut: common origins, close links. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7 Suppl 1:S235-9.
17. Mendelson CR. Role of transcription factors in fetal lung development and surfactant protein gene expression. *Annu Rev Physiol.* 2000;62:875-915.
18. Chuang PT, McMahon AP. Branching morphogenesis of the lung: new molecular insights into an old problem. *Trends Cell Biol.* 2003;13(2):86-91.
19. 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 Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67(8):550-6.
20. Jancelewicz T, Nobuhara K, Hawgood S. Laser microdissection allows detection of abnormal gene expression in cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg.* 2008;43(6):1044-51.
21. 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. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008;39(3):346-55.
22. 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. *J Pediatr Surg.* 1999;34(5):805-9; discussion 9-10.
23. Chernick V, Kendig EL. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children.* 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1990. xxi, 1055 p. p.
24. Wallis C. Clinical outcomes of congenital lung abnormalities. *Paediatr Respir Rev.* 2000;1(4):328-35.
25. Williams HJ, Johnson KJ. Imaging of congenital cystic lung lesions. *Paediatr Respir Rev.* 2002;3(2):120-7.
26. Tawil MI, Pilling DW. Congenital cystic adenomatoid malformation: is there a difference between the antenatally and postnatally diagnosed cases? *Pediatr Radiol.* 2005;35(1):79-84.
27. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, Golbus MS, Anderson RL, Mahony BS, et al. Fetal cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg.* 1985;20(5):483-8.
28. Bush A. Congenital lung disease: a plea for clear thinking and clear nomenclature. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32(4):328-37.
29. Sapin E, Lejeune VV, Barbet JP, Carricaburu E, Lewin F, Baron JM, et al. Congenital adenomatoid disease of the lung: prenatal diagnosis and perinatal management. *Pediatr Surg Int.* 1997;12(2/3):126-9.
30. Farrugia MK, Raza SA, Gould S, Lakhoo K. Congenital lung lesions: classification and concordance of radiological appearance and surgical pathology. *Pediatr Surg Int.* 2008;24(9):987-91.
31. Winters WD, Effmann EL, Nghiem HV, Nyberg DA. Disappearing fetal lung masses: importance of postnatal imaging studies. *Pediatr Radiol.* 1997;27(6):535-9.
32. Bush A, Hogg J, Chitty LS. Cystic lung lesions - prenatal diagnosis and management. *Prenat Diagn.* 2008;28(7):604-11.
33. Roggin KK, Breuer CK, Carr SR, Hansen K, Kurkchubasche AG, Wesselhoeft CW, Jr., et al. The unpredictable character of congenital cystic lung lesions. *J Pediatr Surg.* 2000;35(5):801-5.

34. Miller JA, Corteville JE, Langer JC. Congenital cystic adenomatoid malformation in the fetus: natural history and predictors of outcome. *J Pediatr Surg.* 1996;31(6):805-8.
35. Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, Flake AW, Howell LJ. Fetal lung lesions: management and outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(4):884-9.
36. 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. *J Pediatr Surg.* 1999;34(5):794-8; discussion 8-9.
37. MacGillivray TE, Harrison MR, Goldstein RB, Adzick NS. Disappearing fetal lung lesions. *J Pediatr Surg.* 1993;28(10):1321-4; discussion 4-5.
38. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH. Cystic adenomatoid malformation of the lung: prenatal diagnosis and outcome. *Prenat Diagn.* 1994;14(8):677-88.
39. Rice HE, Estes JM, Hedrick MH, Bealer JF, Harrison MR, Adzick NS. Congenital cystic adenomatoid malformation: a sheep model of fetal hydrops. *J Pediatr Surg.* 1994;29(5):692-6.
40. Sueyoshi R, Okazaki T, Urushihara N, Fujiwara T, Tobayama S, Fukumoto K, et al. Managing prenatally diagnosed asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatr Surg Int.* 2008;24(10):1111-5.
41. Conforti A, Aloï I, Trucchi A, Morini F, Nahom A, Inserra A, et al. Asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: is it time to operate? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(4):826-30.
42. Skari H, Malt UF, Bjornland K, Egeland T, Haugen G, Skreden M, et al. Prenatal diagnosis of congenital malformations and parental psychological distress-a prospective longitudinal cohort study. *Prenat Diagn.* 2006;26(11):1001-9.
43. Wong A, Vieten D, Singh S, Harvey JG, Holland AJ. Long-term outcome of asymptomatic patients with congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatr Surg Int.* 2009;25(6):479-85.
44. Calvert JK, Lakhoo K. Antenatally suspected congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: postnatal investigation and timing of surgery. *J Pediatr Surg.* 2007;42(2):411-4.

45. Chen HW, Hsu WM, Lu FL, Chen PC, Jeng SF, Peng SS, et al. Management of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration in newborns. *Pediatr Neonatol.* 2010;51(3):172-7.
46. Bush A. Prenatal presentation and postnatal management of congenital thoracic malformations. *Early Hum Dev.* 2009;85(11):679-84.
47. Griffin N, Devaraj A, Goldstraw P, Bush A, Nicholson AG, Padley S. CT and histopathological correlation of congenital cystic pulmonary lesions: a common pathogenesis? *Clin Radiol.* 2008;63(9):995-1005.
48. Sauvat F, Michel JL, Benachi A, Emond S, Revillon Y. Management of asymptomatic neonatal cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg.* 2003;38(4):548-52.
49. Butterworth SA, Blair GK. Postnatal spontaneous resolution of congenital cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg.* 2005;40(5):832-4.
50. Curran PF, Jelin EB, Rand L, Hirose S, Feldstein VA, Goldstein RB, et al. Prenatal steroids for microcystic congenital cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg.* 2010;45(1):145-50.
51. Azizkhan RG, Crombleholme TM. Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management. *Pediatr Surg Int.* 2008;24(6):643-57.
52. Bush A. Controversies in the management of cystic lung disease. *Paediatr Respir Rev.* 2010;11(S1):S10-4.
53. Nicolai T. Management of the upper airway and congenital cystic lung diseases in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(1):56-60.
54. Khosa JK, Leong SL, Borzi PA. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: indications and timing of surgery. *Pediatr Surg Int.* 2004;20(7):505-8.
55. Costa Junior Ada S, Perfeito JA, Forte V. Surgical treatment of 60 patients with pulmonary malformations: what have we learned? *J Bras Pneumol.* 2008;34(9):661-6.
56. Ferreira HP, Fischer GB, Felicetti JC, Camargo Jde J, Andrade CF. Surgical treatment of congenital lung malformations in pediatric patients. *J Bras Pneumol.* 2010;36(2):175-80.

57. Nagata K, Masumoto K, Tesiba R, Esumi G, Tsukimori K, Norio W, et al. Outcome and treatment in an antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Pediatr Surg Int.* 2009;25(9):753-7.
58. 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. *J Pediatr Surg.* 2002;37(3):331-8.
59. Cass DL, Olutoye OO, Cassady CI, Moise KJ, Johnson A, Papanna R, et al. Prenatal diagnosis and outcome of fetal lung masses. *J Pediatr Surg.* 2011;46(2):292-8.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar aspectos pré e perinatais da malformação adenomatóide cística do pulmão (MAC).

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Identificar a incidência da MAC ao nascimento na Maternidade do Hospital das Clínicas (MHC) da UFMG;
- Avaliar associação com idade e paridade materna, sexo, peso ao nascimento, casos familiares e consangüinidade parental;
- Avaliar o grau de concordância, entre tomografia computadorizada de tórax com o exame anatomopatológico;
- Verificar a taxa de involução da MAC no período pré-natal.
- Identificar as malformações associadas a MAC.



## **4 Métodos**

### **4.1 Metodologia da revisão bibliográfica**

Foi realizada revisão bibliográfica, referente ao período 1966-2011, utilizando-se as base de dados PubMed/ MEDLINE e LILACS, a partir dos seguintes descritores: Cystic adenomatoid malformation of lung, congenital OR diagnosis, prenatal OR lung OR cystic.

Os critérios de seleção dos artigos compreenderam meta-análises, estudos de coorte, transversais, caso-controle e relatos de caso, independentemente do tamanho amostral, que avaliaram aspectos da malformação adenomatóide cística congênita.

### **4.2 Delineamento, população estudada, período, local de realização do estudo**

Trata-se de estudo descritivo no qual foram estudados pacientes nascidos na MHC da UFMG registrados pelo Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênicas (ECLAMC).

O banco de dados do ECLAMC da MHC da UFMG é formado por recém-nascidos vivos e natimortos que apresentam malformações congênicas.

Todos os recém-nascidos, independentemente de sua condição clínica são examinados em busca de malformações. Além do exame físico, são registrados: sexo, peso, idade dos genitores, paridade materna com registro de cada gravidez e seu resultado, consangüinidade, presença de malformados na família, ascendência e profissão dos genitores, exposição a teratógenos e outros dados relevantes da gravidez.

Todo recém-nascido vivo com malformação dá origem a um controle, que é o recém-nascido do mesmo sexo, sem malformação, nascido imediatamente após.

Mensalmente é elaborado um Informe Mensal de Nascimentos com o total de recém-nascidos vivos e natimortos do período, classificados de acordo com o sexo, peso, idade e paridade materna, gemelidade. Há também o registro do número de recém-nascidos vivos e natimortos com malformações.

Foram identificados os recém-nascidos vivos e natimortos com MAC, foram revistos os seus prontuários no ECLAMC e os prontuários maternos no Hospital das Clínicas. Foram registrados a classificação da MAC, os exames e anormalidades detectadas nos períodos pré e perinatal, sexo, peso, idade e paridade maternas, resultados de exames pós-natais, necessários à confirmação diagnóstica.

#### **4.3 Critérios de inclusão e exclusão**

O estudo incluiu recém-nascidos vivos e natimortos com suspeita de MAC, no período pré-natal ou perinatal imediato, nascidos entre Agosto de 1990 e Novembro de 2010, cadastradas no banco de dados do ECLAMC, que possuíam algum registro de propedêutica pós-natal: radiografia de tórax e/ou tomografia computadorizada de tórax e/ou necropsia/estudo anatomopatológico.

Foram excluídos pacientes nascidos em trânsito ou em outras maternidades, fetos mortos com menos de 500g e pacientes cujos pais não aceitaram participar do ECLAMC.

Para os estudos de associação foram utilizados os dados de todos os recém-nascidos controles, independentemente dos RN com malformações que os originou.

#### **4.4 Métodos Diagnósticos**

Os principais achados ultrassonográficos pré-natais foram correlacionados com o diagnóstico pós-natal. A TC de tórax foi correlacionada com o estudo anatomopatológico (padrão ouro), sendo calculado o grau de concordância entre eles por meio do teste Kappa.

Foram considerados casos de involução da malformação aqueles que apresentaram desaparecimento do desvio de mediastino e/ou redução do tamanho dos cistos e/ou desaparecimento dos mesmos em ultrassonografias seriadas realizadas por um mesmo observador. Foram considerados casos de evolução aqueles em que ocorreu o inverso

As lesões foram classificadas de acordo com os critérios propostos por Stocker:

- Tipo 0: tem origem em estruturas traqueobronquiais, formando uma displasia acinar, com epitélio ciliado pseudoestratificado colunar contendo células de Goblet e células cartilaginosas.
- Tipo I: caracterizado por um ou mais cistos maiores que 02 cm de diâmetro, contendo epitélio secretor mucinar com ou sem tecido cartilaginoso.
- Tipo II: composto por múltiplos cistos menores que 01 cm de diâmetro e presença de epitélio colunar ciliado sem tecido cartilaginoso.
- Tipo III: constituído por uma massa de aparência sólida contendo estruturas semelhantes a bronquíolos e ductos alveolares, com epitélio cuboidal.
- Tipo IV: constituído de cistos periféricos, com origem em células alveolares. Não apresenta tecido cartilaginoso.

#### **4.5 Aspectos Estatísticos**

Para o cálculo de incidência da MAC foram utilizados os dados dos informes mensais de nascimentos. A taxa de incidência final acumulada correspondeu ao número total de MACs sobre o total de recém-nascidos no período de estudo.

Para os estudos de associação foram utilizados os dados de todos os recém-nascidos controles, independentemente dos casos que os originou, registrados entre 1996 e 2009, totalizando 3.429 controles. Foi avaliada a associação entre MAC e gênero, peso ao nascimento, paridade e idade materna, utilizando-se o teste do qui-quadrado empregando-se a correção de Yates e o teste exato de Fisher, quando indicado. Todos os cálculos foram efetuados com o programa STATCALC do pacote estatístico EPINFO6.

Para cálculos de média e mediana foi utilizado o programa SPSS 16.0.

O limiar de significância estatística foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Parecer ETIC no. 04130203000-10).

## 5 ARTIGO ORIGINAL: ASPECTOS PERINATAIS DA MALFORMAÇÃO ADENOMATÓIDE CÍSTICA CONGÊNITA DO PULMÃO

### Resumo

**Objetivos:** identificar a incidência da malformação adenomatóide cística do pulmão (MAC) ao nascimento, avaliar sua evolução perinatal, associação com sexo, peso, idade e paridade maternas, presença de casos familiares e correlação entre resultados de tomografia e estudo anatomopatológico. **Métodos:** Estudo descritivo, baseado no registro de recém-nascidos com malformações, de partos e prontuários entre Agosto de 1990 e Novembro de 2010. Identificados achados ultrassonográficos e evolução pós natal de pacientes com MAC. Estudados dados clínicos, de imagem e anatomopatológicos. Para estudos de associação utilizou-se o qui-quadrado, para correlação entre Tomografia e resultado anatomopatológico o método Kappa. **Resultados:** A prevalência foi de 1:1980 (25/49503), 18/25 confirmados por exame anatomopatológico. A idade gestacional média de detecção foi  $24 \pm 3,7$  semanas. Houve progressão das lesões em 11 casos, estabilidade em seis e regressão em oito. Oito casos foram submetidos à punção intra-útero. A idade gestacional média ao nascimento foi 36 semanas. Três casos de polidrâmnio/hidropisia evoluíram para óbito. 16 pacientes desenvolveram sintomas precocemente. Quatro permaneceram assintomáticos. Em quatro não houve registro. Um nasceu morto. Não houve casos familiares nem associação com sexo, peso, idade ou paridade maternas. Anormalidades radiográficas foram encontradas em 22/23 pacientes estudados. Tomografia de tórax foi realizada em 22 casos. A correspondência entre tomografia e anatomopatológico foi 0,77 (Kappa). Houve associação com anormalidades cardíacas em quatro casos. **Conclusões:** A prevalência foi mais alta que a descrita, por tratar-se de centro de referência em medicina fetal. Houve boa correlação entre tomografia e resultado anatomopatológico. A hidropisia/polidrâmnio foram fatores de mau prognóstico.

### Palavras chave:

Anormalidades congênicas, Malformação Adenomatóide Cística Congênita do Pulmão assistência perinatal, diagnóstico por imagem

## Abstract

**Objective:** to identify the incidence of cystic adenomatoid malformation of the lung (CAM) at birth; evaluate the perinatal history, association with sex, weight, age and maternal parity, presence of familial cases and correlation between CT scan results and anatomopathology studies. **Methods:** Descriptive study based on the registry of malformed newborns, deliveries and patients records between August 1990 and November 2010. Identified ultrasonic findings and postnatal evolution of CAM's patients. Clinical, imaging and anatomopathologic information were studied. Association studies were made using chi-square test. Kappa method was used to correlate CT scan to anatomopathology results. **Results:** The prevalence was 1:1980 (25/49503), 18/25 was confirmed by anatomopathologic exams. The mean gestational age for detection was  $24 \pm 3.7$  weeks. There were lesion progression in 11 cases, stability in 6 and regression in 8. Intrauterine cysts punch was realized in 8 cases. The mean gestational age at birth was 36 weeks. Three cases of polyhydramnios/hydrops died. 16 patients developed early symptoms. Four kept asymptomatic. There was no registry in four cases. One was stillborn. There were neither familial cases nor association with sex, weight, age or maternal parity. Radiographic abnormalities were found in 22/23 studied patients. CT scan was performed in 22 cases. The correspondence between CT scan and anatomopathologic was 0.77 (Kappa). There was association with cardiac anomalies in four cases. **Conclusions:** The prevalence was higher than the one described, once it is a reference center in fetal medicine. There was good correlation between CT scan and anatomopathologic results. The polyhydramnios/hydrops were predictive of worst prognosis.

## Key Words

Congenital Abnormalities, Cystic Adenomatoid Malformation of Lung, Congenital perinatal care, diagnostic imaging

## Introdução

A malformação adenomatóide cística do pulmão (MAC) é uma anomalia congênita caracterizada por um único ou múltiplos cistos, decorrente de uma anormalidade no desenvolvimento embrionário pulmonar. Há controvérsia se ela é uma lesão hamartomatosa da árvore brônquica ou se uma parte do pulmão fica retida na fase pseudoglandular da embriogênese, resultando em atresia bronquial (1-4). Sua incidência varia de 1:25.000 a 1:35.000 nascimentos (3-5).

O diagnóstico pré-natal da MAC pode ser realizado a partir de 17 a 20 semanas de gestação e tem grande valor na conduta pós-natal dos recém nascidos afetados (6-8). Todavia, esse diagnóstico deve sempre ser confirmado após o nascimento, com exames de imagem, sendo de escolha a tomografia computadorizada (TC) de tórax . Os achados tomográficos parecem apresentar boa correspondência com o diagnóstico anatomopatológico (6, 9, 10). Sua sensibilidade é de 100% (6, 11). Já a radiografia torácica tem valor limitado apresentando alterações em 61-67% dos casos (11, 13). Sua sensibilidade para casos sintomáticos é de 75% e especificidade de 100%. O risco relativo do recém-nascido ter sintomas apresentando alterações à radiografia é de 4 (IC 95% RR 1,5 a 10,7) (11).

Existem vários trabalhos sobre MAC, mas poucos estudos com abordagem perinatal e casuística significativa realizado em um único centro. Não encontramos nenhum estudo com essas características utilizando controles. Este trabalho objetivou identificar a incidência da MAC ao nascimento, na Maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (MHC-UFMG), Brazil, avaliar sua evolução perinatal, associação com sexo, peso, idade e paridade maternas, presença de casos familiares e a correlação entre as anormalidades encontradas nos exames de imagem torácica e o estudo anatomopatológico, buscando contribuir para melhor compreensão dos métodos diagnósticos, evolução perinatal e conduta nos casos suspeitos de MAC.

## **Métodos**

### *Delineamento:*

Estudo descritivo no qual foram estudados pacientes nascidos na MHC-UFMG registrados pelo Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC).

### *Coleta de dados:*

Foi consultado o Banco de Dados da MHC-UFMG vinculado ao ECLAMC, onde são registrados todos os recém-nascidos vivos (RNV) com malformações, independentemente da sua condição clínica e seus controles, que são aqueles do mesmo sexo nascido imediatamente após, sem malformação. Também são registrados os totais mensais de nascimentos de RNV e natimortos.

Foram identificados os RNVs e natimortos com suspeita de MAC e foram revistos os seus prontuários no ECLAMC na MHC-UFMG, bem como ao prontuários maternos no HC-UFMG. Foram registrados a classificação da MAC, os exames e anormalidades detectadas nos períodos pré e perinatal, sexo, peso, idade e paridade maternas, consanguinidade, malformações associadas e resultados de exames pós-natais, necessários à confirmação diagnóstica.

### *Critérios de inclusão e exclusão:*

O estudo incluiu RNVs e natimortos com suspeita de MAC, no período pré-natal ou perinatal imediato, entre Agosto de 1990 e Novembro de 2010, cadastradas no banco de dados do ECLAMC, que possuíam registro de propedêutica pós-natal: radiografia de tórax e/ou TC de tórax e/ou necropsia/estudo anatomopatológico.

Foram excluídos pacientes nascidos em trânsito ou em outras maternidades, fetos mortos com menos de 500g e pacientes cujos pais não concordaram com a inclusão de seus filhos.

### *Métodos Diagnósticos:*

Os principais achados ultrassonográficos pré-natais foram correlacionados com o diagnóstico pós-natal. A TC de tórax foi correlacionada com o estudo anatomopatológico, quando realizado, sendo calculado o grau de concordância através da medida Kappa.

Foram considerados casos de involução da malformação aqueles que apresentaram desaparecimento do desvio de mediastino e/ou redução do

tamanho dos cistos e/ou desaparecimento dos mesmos em ultrassonografias seriadas realizadas por um mesmo observador. Foram considerados casos de evolução aqueles em que ocorreu o inverso

As lesões foram classificadas de acordo com os critérios propostos por Stocker (1, 2, 12, 15-17):

- Tipo 0: tem origem em estruturas traqueobronquiais, formando uma displasia acinar, com epitélio ciliado pseudoestratificado colunar contendo células de Goblet e células cartilaginosas.
- Tipo I: caracterizado por um ou mais cistos maiores que 02 cm de diâmetro, contendo epitélio secretor mucinar com ou sem tecido cartilaginoso.
- Tipo II: composto por múltiplos cistos menores que 01 cm de diâmetro e presença de epitélio colunar ciliado sem tecido cartilaginoso.
- Tipo III: constituído por uma massa de aparência sólida contendo estruturas semelhantes a bronquíolos e ductos alveolares, com epitélio cuboidal.
- Tipo IV: constituído de cistos periféricos, com origem em células alveolares. Não apresenta tecido cartilaginoso.

#### *Aspectos Estatísticos:*

Para o cálculo de incidência da MAC foi utilizado o banco de dados do ECLAMC. A taxa de incidência correspondeu ao número total de MACs sobre o total de recém-nascidos no período de estudo.

Para os estudos de associação foram utilizados os dados de todos os recém-nascidos controles, independentemente dos RN com malformações que os originou, registrados entre 1996, quando se começou a registrar os controles, e 2009, totalizando 3.429 controles. Foi avaliada a associação entre MAC e gênero, peso ao nascimento, paridade e idade materna, utilizando-se o teste do qui-quadrado empregando-se a correção de Yates e o teste exato de Fisher, quando indicado. Todos os cálculos foram efetuados com o programa STATCALC do pacote estatístico EPINFO6.

Para cálculos de média e mediana foi utilizado o programa SPSS 16.0.

O limiar de significância estatística foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais



## Resultados

No período ocorreram 49.503 partos. Foram identificados 31 casos com suspeita pré-natal de MAC. Desses, seis foram excluídos devido ao diagnóstico pós-natal de outra malformação pulmonar: três casos foram diagnosticados como cisto broncogênico, um caso como seqüestro pulmonar, um como cisto esofágico e outro como síndrome de Fraser. A prevalência da MAC ao nascimento foi, assim, de 1:1980 (25/49503).

Dentre os 25 casos diagnosticados como MAC, 18 foram confirmados através de exame anatomopatológico, sendo 8 tipo I, 5 tipo II, 2 tipo III e 3 lesões híbridas (MAC tipo I e II, MAC II e III, MAC II e seqüestro pulmonar), de acordo com a classificação de Stocker. Em sete casos a confirmação foi feita através de exames de imagem (figura 1).

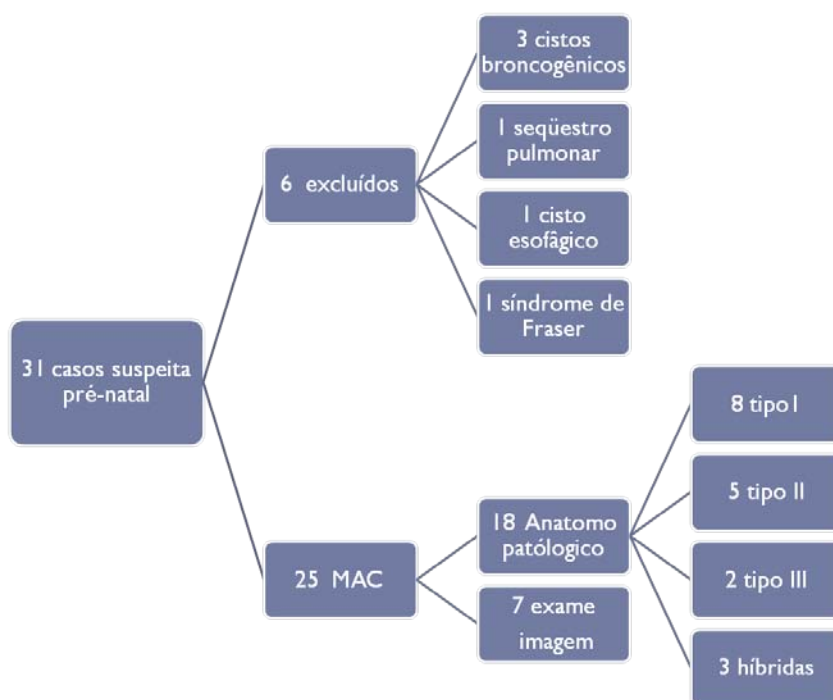


Figura 1

Em todos os casos a suspeita diagnóstica ocorreu no período pré-natal. A idade gestacional média de detecção de alguma alteração sugestiva de malformação fetal foi  $24 \pm 3,7$  semanas. As alterações ultrassonográficas mais comuns no período pré-natal estão descritas na tabela 1.

**TABELA 1: ALTERAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS PRÉ-NATAIS**

Alteração ao Ultrassom pré-natal	N (%)
Cisto(s)	21(84)
Desvio do Mediastino	21(84)
Área Hiperecogênica em Topografia Pulmonar	10(40)
Polidrâmnio	05(20)
Aumento de Volume Pulmonar	04(16)
Massa Sólida em Topografia Pulmonar	05(20)
Hidropisia	03(12)

A evolução pré-natal das anormalidades encontradas foi variável. Houve progressão das lesões em 11 casos (44%), estabilidade em 6 (24%) e regressão em 8 casos (32%). Nos casos de regressão das lesões, ocorreu desaparecimento do desvio do mediastino (3), redução dos tamanhos dos cistos (2), ou normalização do ultrassom (3). Em um dos casos de normalização do US o feto havia sido submetido a punção dos cistos.

No total, oito casos foram submetidos à punção intra-útero dos maiores cistos pulmonares, sendo colocado dreno em 2 deles e em um caso foi realizada punção do derrame pleural. Destes, sete casos evoluíram com crescimento dos cistos ou recoleção do derrame e um deles apresentou involução da malformação com normalização ultrassonográfica (caso descrito no parágrafo anterior). A idade gestacional média de nascimento desses casos foi de  $35,9 \pm 1,6$  semanas. Nos demais casos foi  $36,4 \pm 3,7$  semanas.

Três casos apresentaram hidropisia associada ou não a polidrâmnio, com evolução desfavorável. Um apresentava ambas as alterações e faleceu com 30 minutos de vida, outro nasceu morto e o terceiro evoluiu para óbito com 3 dias de vida. Outros 3 casos apresentaram polidramnio, também considerado fator de pior prognóstico. Esses 6 pacientes apresentaram diferentes tipos de MAC, sendo 2 do tipo 3, 3 tipo 1 e 1 tipo 2.

Em relação à evolução pós-natal, 16 pacientes apresentaram sinais ou sintomas respiratórios iniciados nas primeiras horas de vida, ou mesmo na sala de parto. Foram considerados sintomáticos devido a MAC aqueles com taquidispnéia persistente com ou sem necessidade de oxigênio. Dos 16 pacientes, 14 preencheram esse critério e 2 pacientes apresentaram taquipnéia transitória do recém-nascido. Quatro pacientes permaneceram assintomáticos durante todo o período. Em quatro casos esses dados não foram encontrados. Um caso foi natimorto.

A mediana para o Apgar de primeiro minuto foi 8 e de quinto minuto foi 9. Dos 16 pacientes sintomáticos, um faleceu no período neonatal, com 30 minutos de vida e os 15 demais foram submetidos a lobectomia e/ou retirada dos cistos. Dentre os assintomáticos (4 casos), três foram submetidos a cirurgia, dos quais um evoluiu para óbito no pós-operatório. Todos os demais receberam alta para acompanhamento ambulatorial.

O sexo feminino foi afetado em 16 casos (64%). Houve acometimento do hemitorax direito em 14 casos (56%) e do esquerdo em 11 (44%). A MAC foi unilobar em 16 casos (64%) e multilobar em 07 (28%). Em 02 casos não houve definição dos lobos afetados. Não houve relato de casos familiares. Consangüinidade foi informada em dois casos, sendo os genitores primos em 2º grau em ambos os casos (consanguinidade de quarto grau).

Radiografia de tórax foi realizada em 23 dos 25 casos de MAC, sendo detectadas anormalidades em 22 deles.

A TC de tórax foi realizada em 22 dos 25 casos de MAC. Um dos casos foi natimorto e outro neomorto, não tendo realizado o exame. Um dos casos apresentava imagem cística na radiografia de tórax e sintomatologia respiratória, sendo submetido a lobectomia sem a realização da TC de tórax. O diagnóstico de MAC foi confirmado pelo anatomopatológico. A correspondência entre a tomografia e o anatomopatológico, calculado pelo Kappa foi 0,77.

As principais alterações radiográficas e tomográficas encontradas estão descritas na tabelas 2 e 3.

**TABELA 2: PRINCIPAIS ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS**

Alteração à Radiografia de Tórax	N (%)
Hipotransparência	12(52)
Cisto(s) no parênquima pulmonar	09(39)
Desvio do Mediastino	06(26)
Áreas de Hipertransparência	04(17)
Infiltrado Pulmonar	03(13)
Pneumotórax	01(4)

**TABELA 3: PRINCIPAIS ALTERAÇÕES TOMOGRÁFICAS**

Alteração à Tomografia de Tórax	N (%)
Cisto(s) no parênquima pulmonar	18(86)
Imagem de consolidação	04(19)
Massa em topografia pulmonar	02(8)
Desvio de Mediastino	01(4)
Atelectasia Pulmonar	01(4)
Aumento do Volume Pulmonar	01(4)

Não houve associação com nenhuma das variáveis estudadas, sexo ( $p=0,15$ ), peso ao nascimento ( $p=0,34$ ), paridade materna ( $p=0,98$ ), idade materna ( $p=0,54$ ).

Houve associação da MAC com anormalidade cardíaca em quatro casos. Em dois casos a cardiopatia foi identificada durante o pré-natal e confirmada por ecodopplercardiograma pós-natal, sendo um caso de defeito de septo átrio-ventricular e outro de derrame pericárdico e dilatação da artéria pulmonar. Os outros dois casos foram identificados apenas no período pós-natal. Um apresentava defeito de septo átrio-ventricular com insuficiência tricúspide e aumento de ventrículo direito e outro forame oval patente com insuficiência tricúspide e aumento de câmaras direitas.

## Discussão

Embora seja uma doença rara existe um número razoável de trabalhos sobre a MAC. Nosso estudo foi realizado com dados de um único centro de referência em malformações congênitas, que recebe paciente de o estado de Minas Gerais, cuja população é de 19 milhões de habitantes, com 853 municípios. através do acompanhamento de 49.503 nascimentos, ao longo de pouco mais de 20 anos. Além disso, foram utilizados mais de 3.000 controles para os estudos de associação. Os casos foram seguidos desde o pré-natal até o pós-natal imediato. Na literatura encontramos poucos artigos realizados em um único centro, todos retrospectivos e apenas dois deles seguiram pacientes desde o pré-natal, sendo que nenhum estudo utilizando controles foi encontrado. Analisamos 31 casos suspeitos seqüenciais, com diagnóstico ultrassonográfico pré-natal da malformação, dos quais 25 foram confirmados através de exames pós-natais.

A maior prevalência da MAC ao nascimento encontrada na MHC-UFMG deve-se, provavelmente, ao fato do hospital ser referência para gestações de alto risco e malformações fetais e receber pacientes de todo o Estado de Minas Gerais.

O diagnóstico precoce é importante para o acompanhamento pré e pós-natal, pois a evolução natural da MAC é variável (7, 18). A idade gestacional média de diagnóstico relatada na literatura varia de 17 a 36 semanas (7, 8). Em nosso estudo foi de 24 semanas.

A taxa de involução pré-natal das lesões, em nosso trabalho, foi de 32%, compatível com o descrito da literatura, cujas taxas variam de 12,5 a 85% (14, 19-21). A remissão dos cistos resulta em ecogenicidade pulmonar mais homogênea, dificultando a diferenciação entre a área cística e o parênquima normal (8, 22).

Já a taxa de casos em que constatamos a progressão das lesões foi de 44%, uma percentagem significativa que exige a atenção da equipe envolvida no seu seguimento.

Muitas vezes faz-se necessário a intervenção nas lesões progressivas ou mesmo estáveis que levem a repercussões clínicas no feto. Cromblehome et al.(23) relataram necessidade de intervenção pré-natal devido a hidropisia em 29,3% dos casos. Os procedimentos relatados na literatura variam desde

aspiração de cistos até cirurgia fetal aberta (20, 23). Em nosso centro não realizamos cirurgia fetal aberta, mas 36% de nossos casos foram submetidos à punção dos cistos ou do derrame pleural com ou sem colocação de dreno, e desses apenas um (11%) apresentava hidropisia. Conforme descrito na literatura (20, 23), a recoleção dos cistos aspirados foi comum (77%).

A literatura relata uma idade gestacional média de nascimento para os casos de MAC entre 38 e 39,6 semanas (4, 7, 24). Dados comparativos entre fetos submetidos ou não a procedimentos intraútero não foram encontrados. Em nosso estudo, não encontramos diferença relevante entre a idade gestacional média de nascimento desses dois grupos (35,9 e 36,4 semanas). No entanto, nossa idade média de nascimento, foi menor que a descrita, o que pode estar relacionado com a gravidade dos casos, condições sociais ou de assistência pré-natal. Um dado relevante é que em ambos os casos, em nosso trabalho, a idade gestacional média foi anterior ao termo gestacional.

Vários trabalhos demonstraram que a classificação histopatológica de Stocker não se relaciona com a gravidade da doença. Em nosso trabalho também não encontramos tal relação. Os fatores prognósticos fetal e neonatal estão mais relacionados com o tamanho da lesão e seu efeito sobre o desenvolvimento pulmonar, demonstrados através da presença de polidrâmnio, hidropisia fetal e hipoplasia pulmonar durante a gestação e o grau de disfunção respiratória pós-natal (7, 12, 25, 27). No presente estudo, todos os casos que apresentaram hidropisia isolada ou associada a polidrâmnio evoluíram para o óbito. A taxa de letalidade da MAC foi de 12%. A taxa de sobrevivência neonatal relatada na literatura é de 69% (28).

Na avaliação realizada logo após o nascimento, 14 (56%) dos pacientes apresentaram sintomas nas primeiras horas de vida atribuídos a MAC. Na literatura, a porcentagem de pacientes sintomáticos variou de 26 a 58% (4, 7, 11, 12, 14, 29). A maior porcentagem de pacientes sintomáticos pode ser devida a gravidade dos casos encaminhados ao serviço. Apesar da mediana da nota de Apgar ter refletido boas condições de nascimento para a maioria desses pacientes a sintomatologia precoce indica a necessidade do parto ser realizado em Maternidade que ofereça adequado suporte de vida.

Como descrito na literatura a MAC acometeu ambos os sexos de forma semelhante (4, 12). Além disso, foi predominantemente unilateral e unilobar, em

concordância com estudos anteriores (4, 5, 27). Não encontramos associação com as demais variáveis estudadas.

A literatura relata não haver associação com raça, idade materna ou predisposição familiar (1). Em nosso estudo a consangüinidade foi relatada em apenas 2 casos e não houve relato de casos familiares de MAC, o que fala contra um padrão de herança mendeliana. Alguns genes parecem envolvidos na etiologia da MAC. Já foi constatada a superexpressão dos genes FGF e HOXB5 no tecido pulmonar afetado pela MAC (30-32). No entanto seus papéis são desconhecidos. No catálogo de doenças genéticas online, OMIM, é descrito a (cystic disease of lung) doença cística do pulmão (219600), no entanto, relata que a sua etiologia genética não é clara (33). A Birth Defects Encyclopedia (2501), afirma que sua etiologia é desconhecida (34).

As alterações que encontramos na radiografia de tórax podem ser classificadas em três padrões radiológicos: cistos, áreas hipotransparentes e áreas de hipo e hipertransparência associadas, compatíveis com as anormalidades descritas na literatura (2, 8, 10), sendo mais comuns os cistos (53-57%) seguido de áreas de hipo e hipertransparência (14-33%) e áreas de hipotransparência (7-14%). Isto reforça o conceito de que a radiografia de tórax continua sendo um exame útil na investigação de crianças com sintomas respiratórios, principalmente por sua simplicidade e facilidade de realização (10).

A presença dos cistos tem se mostrado um bom preditor de sintomas (14). Em nosso estudo, dos nove casos que apresentaram essa alteração, 87% apresentaram sintomas.

A TC de tórax tem sido considerada o exame de imagem de escolha para confirmar a suspeita ultraassonográfica da MAC e para o diagnóstico diferencial das lesões pulmonares (10). Neste trabalho apresentou sensibilidade de 100%, como descrito na literatura (1). Mostrou bom grau de concordância com o exame anatômopatológico, Kappa 0,77. Farrugia et al em 2008 (6), relataram um concordância de 65,4%.

A associação da MAC com outras malformações não é comum, (4, 5, 27) mas há relato de sua ocorrência concomitantemente com outras malformações congênitas, como anomalias cardíacas, renais e alterações cromossômicas (2, 5, 27, 35). Encontramos cardiopatia em 16% de nossos casos, sendo 75% desses acometidos por MAC tipo 2, em acordo com a literatura (36). A MAC é uma

anomalia rara cuja etiologia permanece desconhecida e que ainda necessita mais estudos. Nosso trabalho contribuiu para sua melhor compreensão analisando aspectos perinatais que ajudam no seu reconhecimento, além de avaliar métodos diagnósticos. Em nossa casuística, a tomografia permitiu uma avaliação radiopatológica que associada à clínica ajudou na condução dos casos. Assim, acreditamos que deva ser realizada no período neonatal em todos os pacientes com a suspeita pré-natal de MAC , mesmo naqueles com regressão pré-natal.

Nosso trabalho reforça também a variabilidade da MAC, com alguns casos evoluindo para a regressão espontânea, outros para o agravamento e outros ainda mantendo-se estáveis. Reforçou ainda a hidropisia e o polidrâmnio como fatores de mau prognóstico. Finalmente, revelou também que após a punção dos cistos o recolecionamento não é incomum.

## Referências

1. Tastan Y. Pathological case of the month. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154(6):633-634.
2. Barnes NA, Pilling DW. Bronchopulmonary foregut malformations: embryology, radiology and quandary. Eur Radiol 2003;13(12):2659-2673.
3. Laberge JM, Bratu I, Flageole H. The management of asymptomatic congenital lung malformations. Paediatr Respir Rev 2004;5 Suppl A:S305-312.
4. Calvert JK, Boyd PA, Chamberlain PC, Syed S, Lakhoo K. Outcome of antenatally suspected congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: 10 years' experience 1991-2001. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;91(1):F26-28.
5. Stevenson RE. Human malformations and related anomalies. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2006. xiv, 1495 p. p.
6. Farrugia MK, Raza SA, Gould S, Lakhoo K. Congenital lung lesions: classification and concordance of radiological appearance and surgical pathology. Pediatr Surg Int 2008;24(9):987-991.



7. Sapin E, Lejeune VV, Barbet JP, Carricaburu E, Lewin F, Baron JM, Barbotin-Larrieu F, Helardot PG. Congenital adenomatoid disease of the lung: prenatal diagnosis and perinatal management. *Pediatr Surg Int* 1997;12(2/3):126-129.
8. Winters WD, Effmann EL, Nghiem HV, Nyberg DA. Disappearing fetal lung masses: importance of postnatal imaging studies. *Pediatr Radiol* 1997;27(6):535-539.
9. Griffin N, Devaraj A, Goldstraw P, Bush A, Nicholson AG, Padley S. CT and histopathological correlation of congenital cystic pulmonary lesions: a common pathogenesis? *Clin Radiol* 2008;63(9):995-1005.
10. Tawil MI, Pilling DW. Congenital cystic adenomatoid malformation: is there a difference between the antenatally and postnatally diagnosed cases? *Pediatr Radiol* 2005;35(1):79-84.
11. Calvert JK, Lakhoo K. Antenatally suspected congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: postnatal investigation and timing of surgery. *J Pediatr Surg* 2007;42(2):411-414.
12. Rocha G, Fernandes PC, Proenca E, Quintas C, Martins T, Azevedo I, Guimaraes H. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung--the experience of five medical centres. *Rev Port Pneumol* 2007;13(4):511-523.
13. Bush A. Prenatal presentation and postnatal management of congenital thoracic malformations. *Early Hum Dev* 2009;85(11):679-684.
14. van Leeuwen K, Teitelbaum DH, Hirschl RB, Austin E, Adelman SH, Polley TZ, Marshall KW, Coran AG, Nugent C. Prenatal diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation and its postnatal presentation, surgical indications, and natural history. *J Pediatr Surg* 1999;34(5):794-798; discussion 798-799.
15. Wallis C. Clinical outcomes of congenital lung abnormalities. *Paediatr Respir Rev* 2000;1(4):328-335.

16. Williams HJ, Johnson KJ. Imaging of congenital cystic lung lesions. *Paediatr Respir Rev* 2002;3(2):120-127.
17. Shimohira M, Hara M, Kitase M, Takeuchi M, Shibamoto Y, Kurono K, Shimizu S. Congenital pulmonary airway malformation: CT-pathologic correlation. *J Thorac Imaging* 2007;22(2):149-153.
18. Bush A. Controversies in the management of cystic lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2010;11(S1):S10-S14.
19. Roggin KK, Breuer CK, Carr SR, Hansen K, Kurkchubasche AG, Wesselhoeft CW, Jr., Tracy TF, Jr., Luks FI. The unpredictable character of congenital cystic lung lesions. *J Pediatr Surg* 2000;35(5):801-805.
20. Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, Flake AW, Howell LJ. Fetal lung lesions: management and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(4):884-889.
21. Miller JA, Corteville JE, Langer JC. Congenital cystic adenomatoid malformation in the fetus: natural history and predictors of outcome. *J Pediatr Surg* 1996;31(6):805-808.
22. MacGillivray TE, Harrison MR, Goldstein RB, Adzick NS. Disappearing fetal lung lesions. *J Pediatr Surg* 1993;28(10):1321-1324; discussion 1324-1325.
23. Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, Liechty K, Howell L, Flake AW, Johnson M, Adzick NS. Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 2002;37(3):331-338.
24. Chen HW, Hsu WM, Lu FL, Chen PC, Jeng SF, Peng SS, Chen CY, Chou HC, Tsao PN, Hsieh WS. Management of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration in newborns. *Pediatr Neonatol* 2010;51(3):172-177.
25. Sauvat F, Michel JL, Benachi A, Emond S, Revillon Y. Management of asymptomatic neonatal cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg* 2003;38(4):548-552.

26. Usui N, Kamata S, Sawai T, Kamiyama M, Okuyama H, Kubota A, Okada A. Outcome predictors for infants with cystic lung disease. *J Pediatr Surg* 2004;39(4):603-606.
27. Bagolan P, Nahom A, Giorlandino C, Trucchi A, Bilancioni E, Inserra A, Gambuzza G, Spina V. Cystic adenomatoid malformation of the lung: clinical evolution and management. *Eur J Pediatr* 1999;158(11):879-882.
28. Witlox RS, Lopriore E, Oepkes D, Walther FJ. Neonatal outcome after prenatal interventions for congenital lung lesions. *Early Hum Dev* 2011;87:611-618.
29. Kunisaki SM, Barnewolt CE, Estroff JA, Ward VL, Nemes LP, Fauza DO, Jennings RW. Large fetal congenital cystic adenomatoid malformations: growth trends and patient survival. *J Pediatr Surg* 2007;42(2):404-410.
30. Volpe MV, Pham L, Lessin M, Ralston SJ, Bhan I, Cutz E, Nielsen HC. Expression of Hoxb-5 during human lung development and in congenital lung malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67(8):550-556.
31. Jancelewicz T, Nobuhara K, Hawgood S. Laser microdissection allows detection of abnormal gene expression in cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 2008;43(6):1044-1051.
32. Gonzaga S, Henriques-Coelho T, Davey M, Zoltick PW, Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Flake AW. Cystic adenomatoid malformations are induced by localized FGF10 overexpression in fetal rat lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;39(3):346-355.
33. McKusick V. *Online Mendelian Inheritance in Man*. 01/01/2012 ed: National Center for Biotechnology Information; 1995.
34. Buyse ML. *Birth defects encyclopedia : the comprehensive, systematic, illustrated reference source for the diagnosis, delineation, etiology, biodynamics, occurrence, prevention, and treatment of human anomalies of clinical relevance*. Dover, MA, U.S.A. Chicago, Ill.: Center for Birth Defects

Information Services ; Distributors, USA and Canada, Mosby-Year Book Medical Publishers; 1990. lxxxi, 1892 p. p.

35. Wagner AJ, Stumbaugh A, Tigue Z, Edmondson J, Paquet AC, Farmer DL, Hawgood S. Genetic analysis of congenital cystic adenomatoid malformation reveals a novel pulmonary gene: fatty acid binding protein-7 (brain type). *Pediatr Res* 2008;64(1):11-16.
36. Oermann CM. Congenital pulmonary airway (cystic adenomatoid) malformation. In: *Uptodate*, Hoppin, AG (Ed)., *uptodate*, Walthman (MA), 2012.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização da ultrassonografia pré-natal e a melhora tecnológica dos recursos de imagem permitiu maior conhecimento sobre essa malformação. No entanto, existem várias lacunas a serem preenchidas. A revisão de literatura realizada encontrou vários trabalhos sobre MAC. Todavia, houve uma escassez de estudos brasileiros sobre essa patologia, e principalmente, nenhum com as mesmas características que o nosso.

Nosso trabalho contribuiu para melhor compreensão dos aspectos perinatais da malformação, principalmente aqueles que ajudam no seu reconhecimento, diagnóstico e estimativa do prognóstico. A tomografia se mostrou um exame útil na avaliação pós natal dos casos suspeitos, e associada a dados clínicos ajuda na condução dos pacientes. Ela deve ser realizada independentemente da evolução pré-natal. Assim, acreditamos que deva ser realizada no período neonatal em todos os pacientes com a suspeita pré-natal de MAC, mesmo naqueles com regressão pré-natal.

Encontramos resultados consistentes com a literatura no que se refere aos fatores de pior prognóstico e variabilidade da evolução natural pré-natal da doença.

Não encontramos casos familiares, associação com consanguidade ou qualquer outro indício de um padrão de herança mendeliano. A patogênese da MAC continua desconhecida, apesar dos vários estudos envolvendo genes da cascata do desenvolvimento pulmonar. Essa pode ser uma linha interessante para futuras pesquisas.

ANEXOS

Anexo A – Ficha do ECLAMC

NOME= RESIDÊNCIA=rua _____ bairro: _____ telefone: _____ Município: <input type="checkbox"/> este <input type="checkbox"/> outro= <input type="checkbox"/> Malformado <input type="checkbox"/> Controle seguinte <input type="checkbox"/> Controle não seguinte DE	<b>ECLAMC</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> HOSPITAL DIA MÊS ANO Nº Pront.   _____   Dr.   _____
<b>MALFORMAÇÕES</b>	PESO $\frac{k}{g}$   _   _   _   g      GESTA   _   _   <input type="checkbox"/> FIG <input type="checkbox"/> AIG <input type="checkbox"/> GIG IDADE GESTAC   _   _   semanas NASCIDO <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> aborto SEXO <input type="checkbox"/> masc <input type="checkbox"/> femin <input type="checkbox"/> intersexo ALTA <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> sem alta Idade   _   _   dias APRESEN <input type="checkbox"/> cefal <input type="checkbox"/> podal <input type="checkbox"/> outra PARTO <input type="checkbox"/> espon <input type="checkbox"/> vacum <input type="checkbox"/> forcp <input type="checkbox"/> cesárea GEMELAR <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim: _____
<b>EVIDÊNCIAS</b> <input type="checkbox"/> Clínica <input type="checkbox"/> Radiológica <input type="checkbox"/> Cirúrgica <input type="checkbox"/> Autópsia <input type="checkbox"/> US.Pré-natal <input type="checkbox"/> US.Pós-natal <input type="checkbox"/> Ecocardio <input type="checkbox"/> Citogenet	<b>IRMÃO GÊMEO NÃO MALFORMADO</b> ORDEM <input type="checkbox"/> 1º <input type="checkbox"/> 2º <input type="checkbox"/> outra ou AE NASCIDO <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> NE ALTA <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> NE SEXO <input type="checkbox"/> masc <input type="checkbox"/> femi <input type="checkbox"/> NE APRES <input type="checkbox"/> cefal <input type="checkbox"/> podal <input type="checkbox"/> outra PARTO <input type="checkbox"/> esp <input type="checkbox"/> vac <input type="checkbox"/> forc cesar PESO=  _   _   _
IDADE DE DIAGNÓSTICO <input type="checkbox"/> PRÉ-NATAL <input type="checkbox"/> NATAL (1º dia) <input type="checkbox"/> PÓS-NATAL:   _   _   Marcar: (Dias) (Meses) (Anos)	<b>DEIXE EM BRANCO</b> 1 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> SR <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> SM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> SO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
CONSULTAS PRÉ-NATAIS <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim NÚMERO   _   _   De: _____ a: _____ semanas LUGAR <input type="checkbox"/> Aqui <input type="checkbox"/> Outro: _____ US <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Data 1ª US / / Nº total de US: _____ OUTROS (Especificar): _____ RESULTADOS: _____	ÚLTIMA MENSTRUÇÃO dia <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mês <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> PLACENTA : PESO   _   _   _   An: _____ <b>GRUPOS SANGÜINEOS</b> RN <input type="checkbox"/> O+ <input type="checkbox"/> O- <input type="checkbox"/> A+ <input type="checkbox"/> A- <input type="checkbox"/> B+ <input type="checkbox"/> B- <input type="checkbox"/> AB+ <input type="checkbox"/> AB- Mãe <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Pai <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>ANTECEDENTES DA GRAVIDEZ</b> NÃO SIM ESPECIFICAÇÕES IMUNIZAÇÕES SINAIS E SINTOMAS DOENÇAS AGUDAS DOENÇAS CRÔNICAS FATORES FÍSICOS MEDICAMENTOS METRORRAGIA FUMA N° médio de cigarros diários BEBE SE EMBRIAGOU <input type="checkbox"/> nunca <input type="checkbox"/> ocasional <input type="checkbox"/> freqüentemente ALCOLISMO SEVERO <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim DROGA: cocaína, etc	CORDÃO N° cm.Compr. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Vasos <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Circulares <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nós <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> P R E TRIMESTRE 1 2 3
Gestação 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 Produto NV NM AE Sexo M F I Dia de nascimento Mês de nascimento Ano de nascimento	SÃO TODOS FILHOS DO MESMO PAI? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO- Especifique com ▼ no quadro DATA DE INÍCIO DE CONVIVÊNCIA dia/mês/ano / / / CONCEBE FÁCIL <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO= <input type="checkbox"/> FEZ ESTUDOS <input type="checkbox"/> FEZ TRATAMENTOS
Idade Sobrenome Localidade Estado País Pais Nas. Avós Avós MAE PAI MALFORMADOS NA FAMÍLIA <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO CONSANGUINIDADE PARENTAL <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	<b>ESCOLARIDADE</b> MÃE PAI NÃO:Não lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> NÃO:Sim lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prim.Incomp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prim.Comp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Secund.Inco <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Secund.Com <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Univ.Incomp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Univ.Comp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<b>OCUPAÇÃO</b> MÃE PAI Do lar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Desocupado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope.não qualif <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope.qualificado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope.independ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Empregado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Patrão <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prof./Execut <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<b>ATIVIDADE OCUPACIONAL DA MÃE</b> Trabalha fora? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim: Especificar=
	<b>ANTEPASSADOS</b> <input type="checkbox"/> Europeus latinos <input type="checkbox"/> Turcos <input type="checkbox"/> Europ. não latinos <input type="checkbox"/> Negros <input type="checkbox"/> Judeus <input type="checkbox"/> Orientais <input type="checkbox"/> Nativos <input type="checkbox"/> Outros

## Anexo B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0413.0.203.000-10

Interessado(a): Prof. Marcos José Burle de Aguiar  
Departamento de Pediatria  
Faculdade de Medicina - UFMG

### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 13 de outubro de 2010, o projeto de pesquisa intitulado "**Malformação adenomatóide cística diagnosticada ao nascimento**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG

## Anexo C – Parecer da Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas – UFMG



Universidade Federal de Minas Gerais  
Hospital das Clínicas  
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão - DEPE

UFMG

Belo Horizonte, 21 de outubro de 2010.

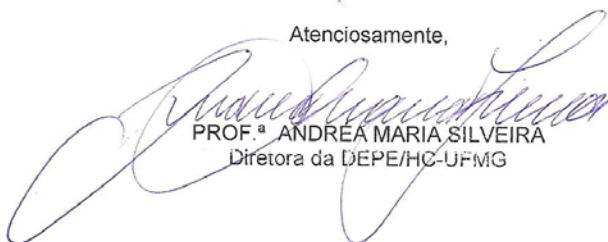
PROCESSO: Nº 134/10

"MALFORMAÇÃO ADENOMATOIDE CÍSTICA DO PULMÃO DIAGNOSTICADA AO NASCIMENTO"

SR(A) PESQUISADOR(A):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 13/10/2010, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE *relatório* parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,



PROF.ª ANDRÉA MARIA SILVEIRA  
Diretora da DEPE/HC-UFMG

Ao Sr.  
Prof. Marco José Burle de Aguiar  
Depto. Pediatria  
Faculdade de Medicina - UFMG

FM 267