

FISIOPATOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO PULMONAR

A. M. B. Rendas

Departamento de Anatomia. Faculdade de Ciências Médicas. Lisboa - Portugal.

RESUMO

O desenvolvimento pulmonar é considerado como um processo dinâmico ocorrendo nos períodos pré- e pós-natal. As alterações fisiopatológicas são analisadas não só pelos seus mecanismos próprios mas também pelas suas repercussões no crescimento pulmonar.

It is an old cliché that ontogeny repeats phylogeny, but we thought that it would be profitable to confront the paediatric ontogenist with the zoological phylogenists to see what each could learn from the other, having physiologists and physicochemists available to keep both sides in order. And this accounts for the curious collection of people here today! (Hugh-Jones 1967).

Foi com estas palavras de orientação multidisciplinar que se iniciou um Simpósio sobre Desenvolvimento do Pulmão realizado em Londres (1965). De certo modo, esta reunião marca o início de uma série de trabalhos realizados por cientistas básicos e por clínicos, numa tentativa de compreender a respiração na criança, e principalmente no recém-nascido, e cujos resultados concorreram para uma melhor prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças pulmonares do foro pediátrico (Comroe 1977).

O propósito desta revisão é analisar as anomalias do desenvolvimento pulmonar com base em conceitos actuais sobre a morfologia e a função do pulmão normal em crescimento.

O artigo encontra-se dividido em 6 secções: base morfo-funcional; anomalias da ventilação; anomalias da perfusão; síndrome da membrana hialina; agenesia, aplasia e hipoplasia; conclusões.

A vastidão do tema justificou a inclusão dos quadros clínicos mais frequentes cujas alterações fisiopatológicas são analisadas não só pelos seus mecanismos próprios mas também pelas suas repercussões no crescimento pulmonar.

1. Base Morfo-funcional

O pulmão humano é um órgão formado por uma série de tubos, uns conduzindo ar e outros sangue, cujo diâmetro individual diminui e a área total aumenta a partir do hilo. Estas vias de condução vão confluir numa zona extensa, o ácino, onde as unidades ventilatórias e circulatórias terminais entram em contacto íntimo para permitir a difusão gasosa (Fig. 1).

A ventilação e a perfusão pulmonares, tendo como base morfológica as estruturas acima mencionadas, não são mais do que a distribuição dinâmica do ar e do sangue nos pulmões, desde o hilo até aos alvéolos e aos capilares.

A morfologia da membrana alvéolo-capilar (que é constituída por 3 unidades distintas: epitélio alveolar, interstício e endotélio capilar) tem sido exaustivamente estudada nos últimos anos, com ênfase para o pneumócito tipo II pela sua importância na gênese, produção e secreção do surfactante, substância tenso-activa que *forra* a superfície interior dos alvéolos impedindo o seu colapso no final da expiração (Meyrick e Reid 1970). Existem no entanto outras populações celulares, quer no interstício, quer nos capilares que não podem ser ignoradas no estudo do pulmão: assim, a existência de músculo vascular liso no interior da zona respiratória ou ácino, (Reid 1977) é importante porque explica a vasoreactividade pulmonar por acção directa dos gases que difundindo das vias respiratórias terminais e dos alvéolos actuam directamente sobre a parede vascular (Staub 1961).

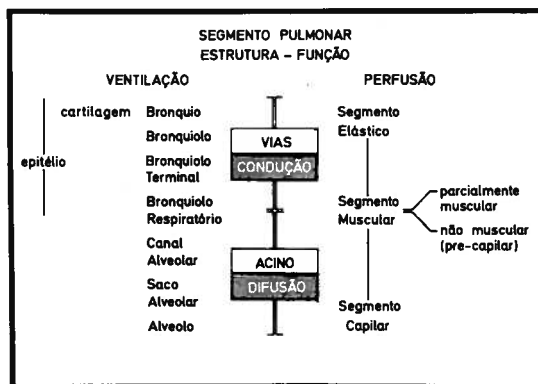


Fig. 1 — *Pulmão normal. Base morfo-funcional*

O modelo da espiral muscular na terminação das vias circulatórias (Hislop e Reid 1973 a e b) (Meyrick e Reid 1978) (Rendas et al 1978), tem sido objecto de críticas, das quais as mais recentes, embora não discutindo o conceito de segmento parcialmente muscular e não-muscular, admitem a existência de uma zona pré- e pós-capilar complexa onde células musculares lisas, endoteliais e pericitos se interligam (Weibel 1974) (Rhodin 1978).

Contudo o *pulmão da criança é diferente do do adulto* na medida em que muito cedo, na vida fetal, está sujeito a um processo de desenvolvimento que permite assegurar ao homem a sobrevivência na transição do meio líquido, intra-uterino, para o meio gasoso, atmosfera, e a sua permanência neste. Mais tarde, e durante o período pos-natal, a zona respiratória aumenta de complexidade até à vida adulta (Rendas e Pina 1979). A evolução embriológica do pulmão humano foi sintetizada por Reid (1977) nas *Leis do Desenvolvimento Pulmonar*:

1.º A árvore brônquica está completamente formada na 16.ª semana de vida fetal.
2.º Os alvéolos desenvolvem-se após o nascimento, aumentando em número até aos 8 anos de idade e em dimensões até ao fim do crescimento da parede torácica.

3.º Os vasos pré-acinares (fora da zona respiratória) seguem o desenvolvimento das vias aéreas; os intra-acinares (respiratórios) seguem o dos alvéolos. A muscularização das artérias intra-acinares não acompanha o ritmo de aparecimento de novas artérias.

A evolução funcional é a um tempo brusca, no período neonatal, e depois progressiva durante o crescimento.

Scarpelli (1975) resumiu as transformações neonatais do seguinte modo:

- 1.º Início de um padrão respiratório rítmico, regular e controlado.
- 2.º Rápida reabsorção do líquido intra-pulmonar e estabelecimento de uma camada alveolar de surfactante.
- 3.º Desenvolvimento e manutenção de propriedades mecânicas estáticas e dinâmicas apropriadas conduzindo a uma capacidade residual funcional normal.
- 4.º Ajustamentos circulatórios, com passagem de uma *circulação-em-paralelo* — canal arterial e foramen oval patentes — para uma *circulação-em-série*.
- 5.º Estabelecimento de relações apropriadas de ventilação-perfusão bem como de difusão gasosa.

Após este período a maioria das transformações reflectem o aumento progressivo da superfície alveolar total a qual acompanha a curva de aumento de peso e de altura (Polgar 1974); trabalhos de anatomia comparada mostram também uma relação íntima entre a área alveolar e a actividade metabólica, independentemente das dimensões corporais (Tenney e Remmers 1963).

Quanto ao desenvolvimento funcional das vias aéreas, estudos recentes de Mansell et al (1977) sugeriram que a maturação destas não se dava de um modo homogéneo, havendo um primeiro período de aumento de volume alveolar durante a infância, acompanhado de proporcional aumento de diâmetro ao nível dos brônquios hilares mas não ao nível dos bronquíolos terminais, criando assim uma distribuição heterogénea da resistência ao nível do pulmão. Os trabalhos de Hogg et al (1970) tinham discutido já essa heterogeneidade e acentuado a sua importância em infecções respiratórias na infância.

A circulação pulmonar do adulto é dotada de propriedades específicas que lhe permitem responder a alterações hemodinâmicas, como sejam aumentos significativos do débito cardíaco, sem que haja repercussões sobre a pressão vascular. Classicamente, esta *reserva vascular funcional* do pulmão tem como base as características mecânicas dos diversos compartimentos da pequena circulação, que deve ser considerada como iniciando-se na aurícula esquerda e terminando no ventrículo direito (Luís 1955).

Sabe-se hoje que o fluxo sanguíneo é pulsátil e contínuo ao longo de toda a rede vascular do pulmão, mesmo nos capilares (Lee 1971) e que existe uma distribuição topográfica desse mesmo fluxo do vértice à base, dependente da força da gravidade e condicionando 3 zonas distintas: Zona 1 (apical), onde a pressão alveolar — P_{alv} — excede a pressão arterial — P_A — e venosa — P_V —, não existindo portanto circulação sanguínea. Zona 2 (média), onde $P_A > P_{alv}$, mas em que esta é ainda mais elevada do que P_V , fazendo depender a circulação sanguínea da relação $P_A - P_{alv}$. Zona 3 (basal) onde $P_A > P_V > P_{alv}$, dependendo a circulação sanguínea da diferença $P_A - P_V$ (West et al 1964). A existência de uma zona 4 proposta por Hughes et al (1968), localizada junto à base do pulmão, e onde o fluxo sanguíneo diminuiria por acção do aumento da pressão intersticial, ainda não está completamente aceite.

Para além desta relação hemodinâmica *vertical*, condicionada pela gravidade, existe também uma relação *horizontal* nos territórios perfundidos, de tal forma que a queda da pressão vascular se dá progressivamente ao longo de toda a rede circulatória, sobretudo nos vasos intra-acinares — artérias, capilares e veias — ao contrário do que se observa na circulação sistémica (Brody et al 1969).

Estes mecanismos de adaptação normais da circulação pulmonar têm sido explicados com base em duas propriedades dos vasos pulmonares designados por distensibilidade — aumento do diâmetro vascular — e por recrutamento — aumento do número de vasos perfundidos — (Maseri et al 1972). As duas propriedades conduzem a um aumento da área vascular reduzindo assim a resistência vascular pulmonar (r. v. p.).

Esta dedução baseia-se na lei de Poiseuille:

$$R = \frac{1}{r^4} \cdot \frac{8}{\pi} \cdot \eta$$

em que R representa a resistência entre 2 pontos situados num tubo rígido de vidro, de secção circular e raio, r, separados por uma distância, l, onde o fluído de viscosidade, η , circula num regime de fluxo laminar.

Deste enunciado se pode deduzir o risco de aplicar uma lei da física a uma rede circulatória; contudo a sua utilização em estudos de hemodinâmica pulmonar é importante, pois equaciona as variáveis vasculares e sanguíneas em causa (Luís 1956).

Os factores que mais dificultam a aplicação da lei ao leito pulmonar são a existência dum fluxo sanguíneo turbulento e não laminar — pelo reduzido comprimento vascular, pela presença de múltiplas ramificações — e também o facto da parede vascular não ser rígida — sujeita a pressões transmuralis e dotada de tonicidade própria.

A medição da r. v. p. como a *razão entre 2 pressões* — de entrada, ao nível da artéria pulmonar e de saída, ao nível da aurícula esquerda — e *um fluxo* — débito cardíaco — dá-nos um valor de difícil interpretação e sujeito a numerosas variações. Murray (1976) dividiu-as em 2 grupos: *passivas* e *activas*.

As variações passivas da r. v. p. são ocasionadas por factores mecânicos do pulmão e da circulação sistémica e incluíam: 1 — pressão arterial pulmonar; 2 — pressão auricular esquerda; 3 — volume sanguíneo pulmonar; 4 — pressão transpulmonar (que se entende como o conjunto de forças que mantêm o lumen vascular patente e que variam consoante o grau de insuflação pulmonar e a localização dos vasos — alveolares ou extra-alveolares); 5 — pressão intersticial; 6 — viscosidade sanguínea. O aumento das variáveis 1, 2, e 3 condiciona uma redução da r. v. p., enquanto que o inverso se observa com o aumento das restantes.

Nas variações activas da r. v. p. actuam factores que alteram directamente a musculatura vascular lisa e que são: 1 — estímulos neurogénicos (simpáticos e parasimpáticos); 2 — factores humorais (vasodilatadores: acetilcolina — só em casos de vasoconstricção pre-existente —, bradiquinina e prostaglandinas E; vasoconstritores: catecolaminas, serotonina, histamina, angiotensina, péptidos de degradação da fibrina, prostaglandinas F); 3 — factores químicos (hipóxia, hipercapnia e acidémia).

A microcirculação pulmonar está para além disso dotada de mecanismos que evitam a acumulação extra-vascular de líquido na zona respiratória, prevenindo-se assim a formação de edema pulmonar. Sobre essa acumulação é importante considerar como Staub et al (1967) a existência de duas fases, uma *intersticial* em que se daria a passagem de líquido através do endotélio capilar para o interstício e outra *alveolar* em que haveria o preenchimento progressivo dos alvéolos por alteração da permeabilidade do epitélio. Estudos ultra-estruturais de permeabilidade ao nível da membrana alvéolo-capilar, confirmaram que o local de maior resistência à passagem de líquido para o espaço alveolar se situava ao nível das junções interepiteliais (Szidon et al 1972).

A dinâmica do líquido intersticial pulmonar é interpretada com base na lei de Starling que equaciona as forças que governam o fluxo líquido (FL) através de um endotélio,

$$FL = K_{\text{end}} [(P_{\text{cap}} - P_{\text{int}}) - (\pi_{\text{pln}} - \pi_{\text{int}})]$$

em que K_{end} é o coeficiente de filtração do endotélio, P_{cap} , a pressão hidrostática capilar, P_{int} , a pressão hidrostática intersticial, π_{pln} , a pressão oncótica do plasma e π_{int} , a pressão oncótica do líquido intersticial.

A aplicação desta lei a estudos de permeabilidade alveolo-capilar é complexa (Levine et al 1967) não só pela dificuldade em medir as variáveis directamente, mas também pela dependência destas de outros factores como sejam as pressões alveolar e pleural bem como a capacidade de drenagem do sistema linfático (Levine e Mellins 1975).

A transposição destes dados, obtidos em pulmões adultos para o pulmão em desenvolvimento, deve ser feita com cuidado e confirmada clínica ou experimentalmente. Assim sabe-se que no homem a maturação funcional da circulação pulmonar é progressiva, considerando-se uma fase inicial de rápida redução da r. v. p., durante as primeiras 6-8 semanas de vida, seguida de um período variável segundo os autores, 3-6 meses (Hoffman 1975) ou 2-3 anos (Rudolph 1974), até se atingirem os baixos valores da idade adulta. A maturação morfológica é também progressiva e ocorre sobretudo nos primeiros 2 anos de vida, altura que na zona respiratória ou ácino, aumenta consideravelmente o número e as dimensões de unidades vasculares, ao mesmo tempo que o músculo liso se estende ao longo da parede vascular até próximo dos alvéolos (Reid 1977).

Não se sabe com segurança o papel desta remodelação morfológica na maior labilidade da circulação pulmonar observada nos primeiros anos de vida, mas é provável que ela reduza consideravelmente a *reserva vascular funcional* (Hoffman 1975). As provas para confirmar esta teoria são por enquanto de ordem teórica e experimental: 1. Devido à menor altura do pulmão da criança é provável que os vasos se encontrem todos na zona 3 de West ou seja $P_A > P_V > P_{alv}$ o que significa que não existirão zonas pulmonares com vasos colapsados reduzindo-se assim a capacidade de recrutamento vascular. 2 — Teoricamente esta alteração pode ser compensada durante o crescimento pelo aparecimento de novas unidades vasculares e também pela maior distensibilidade dos vasos existentes que não se encontram ainda completamente muscularizados. 3 — A distribuição heterogénea do músculo vascular liso, mais espesso nos vasos fora da zona respiratória e ausente no ácino, pelo menos no homem à nascença, pode alterar a condução das ondas de pressão e fluxo sanguíneo ao longo da rede vascular e condicionar respostas hipertensivas anormais, variáveis com a idade (Rendas et al 1979). 4 — A permeabilidade do endotélio pulmonar diminui com a idade o que leva ao aparecimento mais precoce de edema intersticial em animais jovens do que em adultos (Levine et al 1973).

O controlo da respiração durante o desenvolvimento pulmonar tem sido objecto de discussão recente com base na observação, em fetos, *in utero*, de movimentos respiratórios (Dawes 1974). Estes estudos, na continuação dos trabalhos iniciais de Barcroft e Barron (1937), definiram a existência de um período de sono activo (ocupando 45 % do dia) durante o qual o feto realizava movimentos respiratórios rápidos e superficiais podendo durar em certos casos cerca de 1 hora e que eram acompanhados de movimentos rápidos dos olhos e de um padrão electroencefalográfico típico (Dawes et al 1972). Este padrão respiratório foi confirmado no homem mediante a utilização de ultrasons (Boddy e Robinson 1971).

A importância desta interrelação sono-respiração, reflecte-se no estabelecimento do padrão respiratório normal à nascença — para o qual concorrem também quimio-receptores (centrais e periféricos) e reflexos (Hering-Breuer e Head) — bem como na manutenção de um padrão respiratório normal durante o período neonatal (Finer et al 1976).

2. Anomalias da ventilação

Nesta revisão aceitamos a separação clássica e de base funcional das anomalias da ventilação em obstrutivas e restritivas se bem que reconheçamos por um lado a exis-

tência de formas mistas e por outro a necessidade de interligar ventilação e perfusão na fisiopatologia dos diversos quadros clínicos (Crofton e Douglas 1971) (West 1977). *Obstrutivas*: Estas doenças caracterizam-se por uma obstrução das vias aéreas que pode ser das vias superiores ou inferiores.

As causas são múltiplas, estando as mais frequentes enumeradas no Quadro 1.

Quadro 1

Anomalias obstrutivas

Etiologia

VIAS AÉREAS SUPERIORES

Atrésia dos coanos
 Síndrome de Pierre Robin
 Síndrome de Beckwith Wiedemann
 Hipertrofia das amígdalas e adenóides
 Estridor de causa indeterminada
 Paralisia das cordas vocais
 Brida laringo-traqueal
 Estenose traqueal pós-traqueotomia
 Anel vascular
 Laringo-traqueite e epiglote
 Corpo estranho

VIAS AÉREAS INFERIORES

Asma
 Fibrose quística
 Síndrome de Kartagener
 Bronquiólite
 Enfisema lobar congênito
 Síndrome de Swyer-James
 ou de MacLeod

Algumas delas podem causar insuficiência respiratória no recém-nascido (Avery e Fletcher 1974) enquanto que outras aparecem mais tarde, sendo de realçar nestas as infecções respiratórias e a asma brônquica.

Dentre os mecanismos fisiopatológicos devemos separar o quadro associado com as obstruções altas (Fig. 2) do que caracteriza as baixas (Fig. 3).

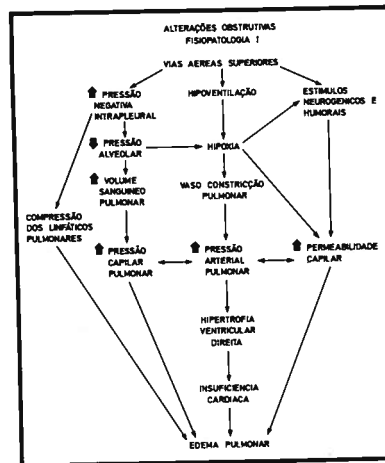


Fig. 2 — Fisiopatologia das alterações obstrutivas altas (adaptado e modificado de Djalilian et al 1975 e de Travis et al 1977)

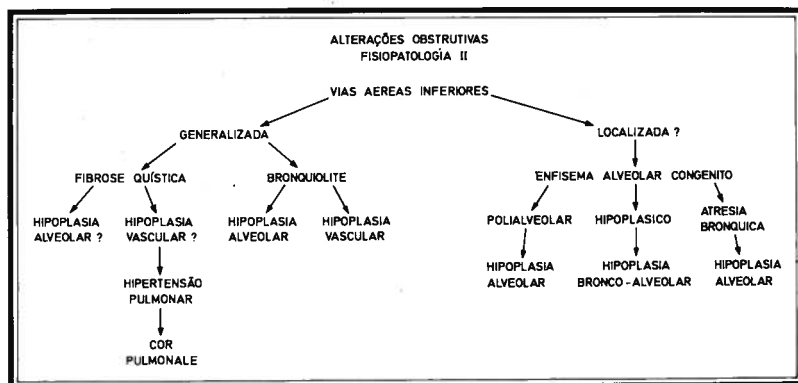


Fig. 3 — Fisiopatologia das alterações obstrutivas baixas

Quanto às primeiras sabe-se que a hipoventilação associada ao aumento de pressão intrapleural e à redistribuição do débito cardíaco, origina hipóxia e hipercapnia vindo a produzir em casos extremos cor pulmonale agudo ou crônico bem como edema pulmonar de causa primariamente não cardíaca (Djalilian et al 1975) (Travis et al 1977).

Quanto à existência de uma verdadeira anomalia do desenvolvimento pulmonar nestes casos, nada se sabe, pois que nunca foram objecto de análise morfológica quantitativa; contudo nos casos passíveis de correcção cirúrgica, a evolução clínica sugere um prognóstico favorável e um desenvolvimento normal.

As obstruções intra-pulmonares são mais complexas e devem ser analisadas separadamente.

A asma não foi nunca considerada no quadro das anomalias do desenvolvimento pulmonar e a sua fisiopatologia ultrapassa o âmbito desta revisão. No entanto, pouco ou nada se sabe sobre a influência da doença asmática no desenvolvimento pos-natal do pulmão e mais dados morfológicos são necessários para completar os funcionais (Zlapetal et al 1971) (Permutt 1971).

As infecções das vias respiratórias sobretudo nos primeiros anos de vida podem ter consequências graves sobre o desenvolvimento pulmonar pós-natal dado que alteram a dinâmica da multiplicação alveolar bem como o aumento de diâmetro dos bronquíolos terminais e respiratórios, que ocorre normalmente durante esse período (Kattan et al 1977).

No caso extremo da bronquiólite obliterante, estudos morfológicos detalhados de Reid e Simon (1962) e de Reid et al (1967) demonstraram que a síndrome descrita por Swyer e James (1953) e por MacLeod (1954) e definida como *hipertransparência pulmonar sem colapso*, resultava de obstrução generalizada das vias respiratórias terminais originando secundariamente uma hipoplasia alveolar e vascular (Fig. 3).

O enfisema lobar congénito que pode produzir insuficiência respiratória aguda na infância, caracteriza-se por hiperinsuflação lobar, com compressão do parenquima adjacente e desvio contra-lateral do mediastino. A alteração fisiopatológica dominante é pois encarceramento de ar no lobo afectado — superior ou médio em 95 % dos casos — resultado ou de obstrução brônquica — intrínseca ou extrínseca (Murray 1967) — ou de uma alteração alveolar primária (Bolande et al 1956). Estudos morfométricos do pulmão em casos de enfisema lobar congénito revelaram a existência de três padrões distintos: po-

lia alveolar — em que o número de alvéolos se encontrava aumentado em relação ao normal, sugerindo uma multiplicação excessiva durante a vida fetal; hipoplástico, em que o número de vias aéreas e alvéolos se encontrava reduzido; associado a atresia brônquica, em que a multiplicação alveolar também se encontra reduzida (Simon e Reid 1963) (Hislop e Reid 1970) (Hislop e Reid 1971) (Henderson et al 1971) (Fig. 3).

Tanto a fibrose quística como a síndrome de Kartagener representam quadros obstrutivos em que a infecção e a dilatação brônquicas — bronquiectasias — se sobrepõem num processo de etiologia desconhecida. Estudos recentes de morfologia quantitativa mostraram que na mucoviscidose pode existir uma aplasia do desenvolvimento pulmonar, definida pelo número reduzido de artérias intra-acinares; no entanto, estes trabalhos não excluem a hipótese dessa redução se poder ter verificado progressivamente quando do desenvolvimento de hipertrofia ventricular direita (Ryland e Reid 1975).

Restritivas: O quadro das alterações restritivas vai incluir processos patológicos que limitam a expansão pulmonar por doença parenquimatosa, pleural, da parede torácica ou neuromuscular (Quadro 2).

Quadro 2

Anomalias restritivas

Etiologia

PARENQUIMA	PAREDE TORÁCICA
Fibrose intersticial difusa progressiva	Hérnia diafragmática
Pneumonia intersticial	Eventração diafragmática
Enfisema intersticial	Escoliose
Linfangiectasia congénita	Condrodistrofias
Taquipneia transitória do recém-nascido?	
Quistos congénitos	NEUROMUSCULAR
Síndrome de Wilson Mikity	Paralisia frénica
	Miastenia gravis
	Miodistrofias
PLEURA	
Pneumotorax	

As doenças do parênquima pulmonar vão alterar primariamente a difusão gasosa ao aumentarem a espessura do interstício alveolo-capilar (Fig. 4). Contudo, a definição da *síndrome de bloqueio alveolo-capilar* tal como foi revista por Dickie e Rankin (1960) não se deve aplicar a este quadro clínico, dado que a anomalia funcional que o caracteriza é não só uma diminuição da capacidade de difusão mas também uma alteração das relações entre a ventilação e a perfusão (Bates et al 1971).

Se bem que a fibrose intersticial difusa tenha sido descrita em crianças (Hilton e Rendle-Short 1961) não se refere no seu estudo qualquer anomalia de desenvolvimento pulmonar; no entanto, os casos descritos são de termo e nada parece indicar uma anomalia congénita do interstício.

Em relação ao enfisema intersticial a revisão recente de Plenat et al (1978) demonstrou uma maior incidência em prematuros, sugerindo nestes casos que o interstício apesar de mais espesso, é mais frágil, possivelmente por imaturidade das fibras conjuntivas (Loosli e Potter 1959).

Uma alteração neonatal do sistema linfático tem sido sugerida para explicar a etiologia da taquipneia transitória do recém-nascido. Esta anomalia sem repercussões

no desenvolvimento resultaria da manutenção de líquido intra-pulmonar após o nascimento por falta de vias convenientes de drenagem. Uma alteração mais grave do sistema linfático é a linfangiectasia congênita, a qual pode ser generalizada a outros órgãos e estar associada a cardiopatias congênitas (Noonan 1970); se bem que a maioria dos casos sejam fatais, algumas crianças sobrevivem com queixas respiratórias moderadas (Javett 1963). Segundo Laurence (1959) a causa seria uma hipoplasia da rede linfática ao nível dos septos lobulares.

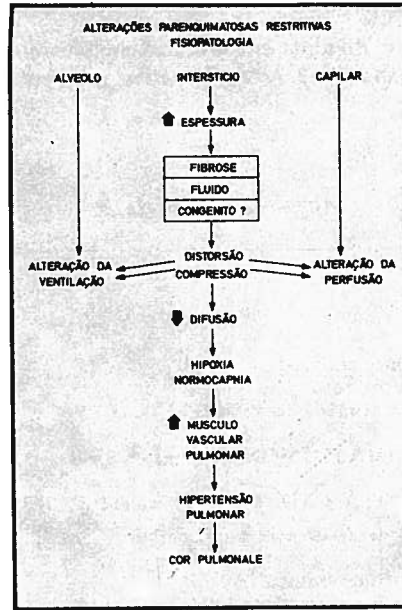


Fig. 4 — Fisiopatologia das alterações parenquimatosas restritivas

A síndrome de Wilson Mikity (1960) caracterizada pela existência de dilatações quísticas alternando com áreas de fibrose intersticial observa-se apenas em prematuros (Swyer et al 1965). Baghdassarian et al 1963 sugeriram que o quadro clínico poderia ser explicado por uma maturação heterogênea do parênquima pulmonar com hipoplasia alveolar. Estudos recentes de morfologia pulmonar quantitativa não confirmaram esta sugestão tendo-se observado no entanto um aumento anormal do volume do interstício pulmonar, em comparação com os outros elementos pulmonares, sugerindo assim uma fibrose intersticial congênita ou de aparecimento muito rápido nas primeiras semanas de vida (Williams et al s. d.).

O pulmão nos casos de hérnia diafragmática congênita é verdadeiramente hipoplásico; estudos de morfologia quantitativa mostraram uma deficiência no número de ramificações brônquicas subsegmentares o que sugere uma anomalia do desenvolvimento antes do 4.º mês de gestação (Areechon e Reid 1963). Para além disso a região respiratória está alterada com menos alvéolos do que o normal o mesmo acontecendo à rede vascular (Kitagawa et al 1971). Estudos morfológicos e funcionais confirmaram que a hipoplasia pulmonar persiste mesmo após a reparação do defeito diafragmático (Hislop e Reid 1976) (Wohl et al 1977).

Outro exemplo de anomalia restritiva com hipoplasia pulmonar é a escoliose; aqui, tal como na hérnia diafragmática existe uma limitação espacial ao crescimento pulmonar, mas desta vez a alteração verifica-se apenas no período pós-natal. Estudos de morfologia quantitativa em pulmões de crianças com escoliose demonstram anomalias do desenvolvimento alveolar e vascular com muscularização anormal da rede arterial (Naeye 1961) (Davies e Reid 1971).

3: *Anomalias da perfusão* (Quadro 3)

Esta secção encontra-se dividida em 4 temas englobando: 1. — alterações da vaso-reactividade pulmonar neonatal; 2. — cardiopatias congénitas; 3. — trombo-embolia; 4. — edema e hemorragia.

Quadro 3

Alterações da perfusão

HIPERTENSÃO

IDIOPÁTICA

- Vasoconstrição pulmonar neonatal
- Persistência da circulação fetal
- Hipertensão pulmonar primária na criança

DOENÇA DO PARENQUIMA PULMONAR (Figs. 2, 3 e 4)

CARDIOPATIA CONGÊNITA (Fyler 1978) (Weineberg 1978)

- Aumento do fluxo e da resistência pulmonar
- Shunt esquerdo-direito
 - Comunicação interventricular
 - Comunicação interauricular
 - Canal arterial patente
 - Canal atrioventricular comum
 - Comunicação aorto-pulmonar
 - Tronco arterial comum
- Transposição dos grandes vasos
- Aumento da resistência pulmonar
 - Estenose individual das veias pulmonares
 - Drenagem pulmonar anómala total
 - Cor triatum
 - Aperto mitral
 - Hipoplasia do ventrículo esquerdo

TROMBO-EMBOLIA (Emery 1962) (Brass 1977)

- Período neonatal
- Infância

EDEMA E HEMORRAGIA (Figs. 2 e 5)

- Cardiopatias congénitas (Hipertensão)
- Infecção?
- Asfixia?
- Anóxia cerebral?
- Diátese hemorrágica?
- Hipoplasia da membrana alveolo-capilar?

Omitimos as chamadas alterações vasculares congénitas do pulmão porque apesar da complexidade embriológica que as envolve, e que não está completamente esclarecida, constituem entidades raras geralmente limitadas a uma reduzida zona do parênquima e sem repercussões sobre o desenvolvimento pulmonar geral. Citamos apenas a classificação de Ellis et al (1964) que as divide em: 1. — Anomalias da circulação pulmonar: A. Envolvendo as artérias pulmonares: a. Agenesia da artéria pulmonar; b. Estenose única ou múltipla de ramos da artéria pulmonar; c. Fístula arterio-venosa pulmonar. B. Envolvendo as veias pulmonares: a. Anomalias da circulação sistémica: A. Arteriais — sequestração pulmonar intralobar; B. Venosas — lobo ázigos. A esta sistematização deve juntar-se a sequestração extralobar considerada por Smith (1956) como de origem diferente da intralobar, enquanto que Gerle et al (1968) engloba as duas entidades sob a designação de anomalias broncopulmonares da porção cefálica do intestino primitivo.

Não discutimos também a fisiopatologia das chamadas comunicações vasculares do pulmão mas devemos citar a detalhada revisão da literatura feita por Luís em 1955 que as classificou em: a) anastomoses arterio-venosas pulmonares — ligando artéria e veia pulmonar; b) anastomoses capilaro-capilares — estabelecendo a comunicação entre capilares da rede pulmonar e da rede brônquica; c) anastomoses artério-arteriais — unindo artérias pulmonares e brônquicas; d) anastomoses veno-venosas — estabelecendo a comunicação entre veias brônquicas e pulmonares; e) circuito colateral da pleura — constituído por artérias pulmonares terminando em capilares gigantes da pleura que comunicam por vénulas com as veias pulmonares. Em relação a este tema, e ao contrário das alterações vasculares congénitas, é provável que se dêem modificações importantes nas relações entre as duas circulações do pulmão durante o desenvolvimento, no entanto o tema continua esperando um estudo correcto que terá forçosamente de passar pela análise morfológica quantitativa da circulação brônquica durante o crescimento normal.

Vaso-reactividade anormal da circulação pulmonar neonatal

Estudos recentes em recém-nascidos vieram confirmar as observações experimentais de Dawes (1968) sobre a existência de um período de hipertonicidade vascular pulmonar durante os primeiros dias de vida (Quadro 4). Esta alteração vai tornar o recém-nascido particularmente sensível a estímulos múltiplos tais como hipóxia e acidose podendo provocar até um quadro de insuficiência respiratória aguda com hipertensão pulmonar e shunt direito-esquerdo através do canal arterial e do foramen ovale (Rowe 1977).

A importância clínica desta hipertensão pulmonar transitória reside na sua reversibilidade mediante a utilização de vasodilatadores apropriados a qual tem sido usada com sucesso não só nos casos idiopáticos (Goetsman et al 1976) mas também nos secundários (Levy et al 1977).

Ainda dentro do quadro da hipertensão pulmonar no recém-nascido na ausência de doença cardíaca, pulmonar, hematológica ou neurológica, Gersony et al (1969) descreveram uma síndrome designada por *persistência da circulação fetal* caracterizada clinicamente por cianose, moderada cardiomegalia, ausência de insuficiência cardiorespiratória aguda e resposta favorável aos vasodilatadores. Estudos ulteriores vieram a definir este quadro como podendo persistir por dias, semanas ou até meses (Levin et al 1975), enquanto que a análise morfológica quantitativa sugeriu uma anomalia do desenvolvimento vascular durante o período intra-uterino (Haworth e Reid 1976). No entanto, a evolução final destes casos é geralmente favorável, não se observando sequelas ao fim de meses (Silverstein et al 1977).

Quadro 4

Vasoconstrição pulmonar neonatal

IDIOPÁTICA

- Hipertonicidade da musculatura vascular
 - genética?
 - ausência de vasodilatador à nascença?
 - persistência de vasoconstrictor à nascença?
- Hipertrofia da musculatura vascular
 - genética?
 - stress intra-uterino?

SECUNDÁRIA

- Asfixia
- Pneumotorax
- Aspiração
- Policitémia
- Hérnia diafragmática
- Infecção pulmonar

Adaptado e modificado de Rowe 1977.

Outra característica importante destes quadros de hipertensão pulmonar idiopática no recém-nascido é o facto de ocorrerem na maioria, em casos de gravidez de termo, sugerindo que para o aparecimento de uma resposta vascular hipertensiva é necessária a conclusão do ciclo intra-uterino de desenvolvimento pulmonar. Tivemos a oportunidade de estudar recentemente e em detalhe, um caso de extrema prematuridade com hipertensão pulmonar supra-sistémica idiopática que cremos ser até agora a única excepção descrita na literatura, da regra que acima formulámos, dado que mesmo a chamada hipertensão pulmonar primária se observa apenas em crianças com um período de gestação completo (Rendas et al 1979).

Cardiopatias congénitas

Foi Edwards em 1957 quem primeiro chamou a atenção de uma forma global, para a importância da patologia vascular pulmonar em cardiopatias congénitas. Anteriormente, e com o advento do cateterismo cardíaco introduzido por Cournand e Ranges em 1941 os trabalhos de Damman e Muller (1953) de Heath e Whitaker (1955) e de Damman e Ferencz (1956 *a* e *b*) tinham já estabelecido a importante correlação entre dados funcionais e morfológicos na análise da circulação pulmonar em casos de malformações cardíacas. Pouco tempo depois, Heath e Edwards (1958) descreveram 6 graus de lesões vasculares associadas com a hipertensão pulmonar em cardiopatias congénitas e tiveram o mérito de as relacionar com o estado funcional da circulação ao demonstrarem que casos com simples hipertrofia muscular eram reversíveis enquanto que a existência de lesões generalizadas na íntima marcava a irreversibilidade na hipertensão pulmonar mesmo após correcção cirúrgica.

Este conceito manteve-se durante as últimas décadas, serviu de base a numerosos estudos anatomo-funcionais e contribuiu largamente para a compreensão da fisiopatologia pulmonar em cardiopatias congénitas (Wagenvoort e Wagenvoort 1977).

Recentemente, e tendo como partida o conceito de desenvolvimento pré e pós-natal da circulação pulmonar (Reid 1977), Haworth e Reid (1978) e Rabinovitch et al (1978) propuseram uma nova classificação da hipertensão pulmonar em cardiopatias congénitas, a qual se reveste de grande importância clínica. Para a compreensão desta

é preciso conceber que as alterações hemodinâmicas vão actuar não numa rede vascular passiva, mas sim numa circulação ela própria em transformação normal resultante do crescimento. Assim, sabe-se hoje que as artérias do pulmão aumentam em diâmetro e em número durante os primeiros anos de vida, ao mesmo tempo que a distribuição do músculo vascular liso se estende progressivamente, ao longo das artérias periféricas do pulmão atingindo a região pré-capilar na idade adulta. Utilizando material cadavérico e biópsias intra-operatórias, esta classificação permitiu a descoberta de anomalias do desenvolvimento pulmonar, sobretudo uma redução do número de artérias intra-acinares em casos com hipertensão pulmonar elevada, resistência vascular pulmonar > 4 u/M² (Rabinovitch 1978).

Estes casos, observados na infância, não apresentavam lesões da íntima, sugerindo que cardiopatias congénitas nos primeiros meses de vida podem produzir uma hipoplasia da circulação pulmonar a qual origina hipertensão pulmonar irreversível sem que se observem as lesões clássicas descritas por Heath e Edwards (1957). A importância destes novos conceitos será avaliada nos próximos anos à medida que defeitos cardíacos cada vez mais complexos forem corrigidos em crianças cada vez mais jovens e que estudos pós-operatórios demonstrem o estado funcional da circulação pulmonar.

Por outro lado, estudos recentes de morfologia quantitativa (Haworth e Reid 1977 a e b) estabeleceram em recém-nascidos com atresia da aorta e da pulmonar a existência de uma hipoplasia vascular marcada resultante de alterações ocorrendo durante o período intra-uterino. Casos de drenagem pulmonar anómala total não apresentaram sequelas de desenvolvimento intra-uterino anormal, mas em contrapartida, a musculatura vascular lisa desenvolveu-se duma maneira excessiva durante o período neonatal (Haworth e Reid 1977 c).

Trombo-embolia

Segundo a revisão de Emery (1962) a embolia pulmonar teria uma origem diferente no período neonatal e na infância. No primeiro grupo predominariam os casos partindo dos seios venosos cranianos e das veias do fígado, enquanto que no segundo seria mais frequente uma origem pélvica e naso-faríngea não excluindo os casos cerebrais devidos a shunts de drenagem intra-ventricular por hidrocefalia. Um estudo recente de Bass (1977) chamou a atenção para a elevada frequência de trombose das veias renais na infância provocando doença trombo-embólica pulmonar, sobretudo em autópsias de casos com diarreia e desidratação.

Embora muitos destes casos tenham uma evolução fatal num curto espaço de tempo, outros, geralmente diagnosticados como uma infecção respiratória aguda, sobrevivem e podem desenvolver mais tarde hipertensão pulmonar irreversível (MacMahon e Aterman 1978). Seria importante estudar estes casos sob o ponto de vista quantitativo e tendo em conta os conceitos actuais sobre o desenvolvimento pulmonar, para se conhecer o efeito da obstrução vascular sobre o crescimento normal do pulmão.

Edema e Hemorragia

Ao considerarmos estes dois processos fisiopatológicos em conjunto queremos significar que no quadro do desenvolvimento pulmonar eles se encontram intimamente ligados.

Todos os casos se caracterizam por uma permeabilidade anormal da membrana alveolo-capilar com passagem de componentes sanguíneos, para o interstício alveolo-capilar ou para o espaço alveolar. As causas podem ser puramente mecânicas por aumento do fluxo e/ou da resistência vasculares pulmonares (Quadro 3) ou múltiplas como as que se observam na síndrome da membrana hialina (Fig. 5).

A maioria das formas de hipertensão pulmonar pré-capilar (Luís 1956) não estão associadas a edema pulmonar senão quando existe concomitantemente falência ventricular esquerda; por outro lado, nos casos de hipertensão pós-capilar observa-se uma maior incidência de edema pulmonar.

Para que se dê a passagem de líquido para o espaço alveolar é necessário, como dissemos na secção Base Morfo-Funcional, que ocorra a rotura do epitélio alveolar, já que o endotélio é menos resistente, sendo até permeável em condições normais a determinadas substâncias, o que faz com que o edema intersticial seja mais frequente do que diagnosticado habitualmente.

Segundo Strang (1977) essa rotura epitelial pode dar-se por 3 mecanismos: 1. aumento progressivo da pressão intersticial, como sucede na maioria dos edemas de causa cardíaca; 2. hiperinsuflação pulmonar nos casos de ventilação mecânica ou de reanimação cardiopulmonar; 3. necrose, nas pneumonias e nas inalações tóxicas.

Em relação a este tema é importante aqui salientar os estudos ultra-estruturais da Schneeberger e Karnovsky (1971 e 1976) que analisaram a permeabilidade pulmonar ao nível do epitélio e do endotélio alvéolo-capilar, verificando ser o segundo mais permeável do que o primeiro sobretudo em animais recém-nascidos; as ilações para a patologia humana destes dados experimentais ainda não foram tiradas, no entanto é possível que esta maior *labilidade vascular* associada a uma *vaso-reatividade* anormal possa ter importância no desenvolvimento de quadros de insuficiência respiratória aguda em recém-nascidos.

4. A síndrome da membrana hialina

A recente revisão de Strang (1977) define claramente a síndrome da membrana hialina como caracterizada patologicamente por atelectasia, edema pulmonar por transudação de material proteico para o espaço alveolar e formação de membranas hialinas (Fig. 5).

A etiologia desta síndrome é hoje atribuída à deficiência do surfactante, substância tenso-activa de estrutura lipoproteica, cuja composição ainda não foi completamente descoberta, e que se origina nos pneumócitos tipo II. A deficiência de surfactante originaria atelectasia generalizada, alternando com áreas hiperinsufladas onde o epitélio alveolar poderia romper permitindo a acumulação de líquido no interior dos alvéolos (Boyle e Oh 1978).

Embora as alterações funcionais respiratórias detectadas nas primeiras fases da síndrome da membrana hialina sejam uma diminuição da ventilação alveolar e um aumento do shunt direito-esquerdo (Strang, 1977), é provável que existam também desde início alterações da ventilação-perfusão; de qualquer modo, a hipoxémia não é reversível pela administração de oxigénio ou pela ventilação mecânica e todos estes factores vão alterar ainda mais a permeabilidade capilar arrastando fluido para o interstício e levando à rotura do epitélio permitindo a *inundação* alveolar. O exsudado depositado nestes alvéolos contém fibrina e numerosos restos celulares, o que levou a pensar

numa alteração fibrinolítica que não foi ainda completamente investigada, embora trabalhos recentes apontem para prováveis alterações do plasminogénio (Ambrus et al 1965).

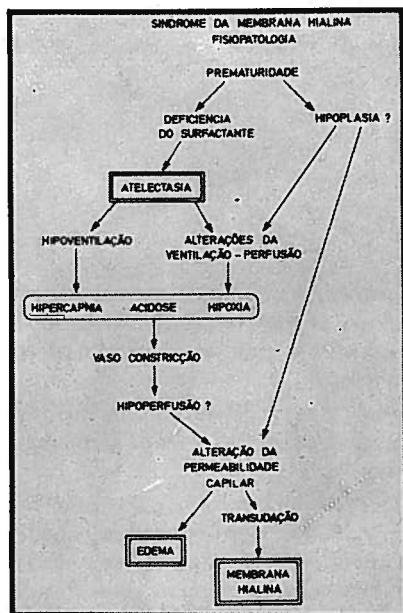


Fig. 5 — Fisiopatologia da síndrome da membrana hialina (adaptado e modificado de Boyle e Oh 1978)

Outros mecanismos ainda em discussão incluíam: papel da hipoproteinémia que ao baixar a pressão oncótica do plasma favoreceria a transudação capilar; provável deficiência da α_1 -antitripsina e da α_2 macroglobulina; alterações do sistema nervoso autónomo actuando não só sobre a circulação pulmonar mas também na secreção brônquica; alterações do volume sanguíneo pulmonar.

É importante salientar que embora a insuficiência respiratória do recém-nascido esteja intimamente associada à síndrome da membrana hialina outras causas, para além da deficiência do surfactante, devem ser excluídas antes de se estabelecer o diagnóstico clínico o qual assenta na observação de um padrão respiratório típico: taqui-dispneia e retracção inspiratória das partes moles torácicas persistente após o primeiro dia de vida (Avery e Fletcher 1974) (Strang 1977).

Sabe-se que a síndrome da membrana hialina é característica do pulmão do prematuro, e que tem sido atribuída a uma deficiência de produção de surfactante pelo pneumócito tipo II, que seria assim também prematuro e incapaz de cumprir o seu papel no início da respiração aérea. Embora exista uma atraente teoria circulatória que explica a ausência de surfactante por uma hipoperfusão capilar, com ausência de substrato para a produção do material tenso-activo, acredita-se que são as alterações hormonais, sobretudo do cortisol e provavelmente das catecolaminas, que desempenham um papel fundamental na maturação do pneumócito tipo II. Estas conclusões levaram a uma série de investigações tendentes a acelerar farmacologicamente o desenvolvimento do pulmão fetal, mais concretamente, do pneumócito tipo II (Brown et al 1978); embora estes ensaios clínicos ainda não estejam completamente publicados, os resultados iniciais são encorajadores, sobretudo porque as investigações de Gluck et al (1971) e Clements et al

(1972) permitiram uma avaliação da maturação fetal com base na análise do líquido amniótico.

O quadro fisiopatológico da síndrome da membrana hialina é além disso complicado pelas medidas terapêuticas que incluem ventilação mecânica e utilização de oxigénio, por vezes em concentrações elevadas e durante períodos prolongados.

Northway et al (1967) consideraram 4 estados distintos na síndrome da membrana hialina:

- 1.º agudo — do nascimento até ao 3.º dia de vida
- 2.º regenerativo — do 4.º ao 10.º dia
- 3.º de transição — do 10.º ao 20.º dia
- 4.º crónico — a partir do 1.º mês

A fase aguda caracteriza-se pela presença de membranas hialinas, que no entanto estão geralmente ausentes nas primeiras horas, cobrindo as vias respiratórias terminais que apresentam áreas de destruição epitelial; o parênquima pulmonar distal aparece colapsado e hiperémico.

Na fase regenerativa observa-se um aumento do número de membranas hialinas e uma demarcação das zonas de epitélio necrosadas com os primeiros sinais de regeneração bronquiolar e uma dilatação da rede linfática.

A fase de transição é definida pela reparação bronquiolar com o aparecimento de tecido de granulação e a progressiva oclusão das vias aéreas terminais num quadro muito semelhante ao da bronquiolite obliterante. As alterações são focais e disseminadas originando áreas colapsadas num pulmão que já se apresenta sem atelectasia generalizada. Começam a notar-se também os primeiros focos de fibrose intra-acinar.

Na fase crónica a fibrose progride do centro para a periferia do ácino, do bronquíolo para o alvéolo, demarcando áreas colapsadas com hiperplasia e metaplasia do epitélio alveolar e bronquiolar, espessamento considerável dos septos e hipertrofia da musculatura vascular lisa.

A importância desta classificação é de acentuar a existência de períodos distintos no processo patológico em que à doença aguda se sucede uma fase de reparação e finalmente, nalguns casos, a evolução para um estado de displasia broncopulmonar crónica (Bonikos et al 1976).

A estes conceitos hoje completamente aceites em neonatologia, vêm juntar-se novas observações como as de Frank et al (1977) sobre a possibilidade de uma deficiência enzimática no pulmão dos prematuros, que os tornaria particularmente sensíveis às lesões produzidas pela elevada concentração de oxigénio, hoje reconhecida com um factor de risco superior à ventilação mecânica no aparecimento das lesões crónicas (Edwards et al 1977).

Estudos recentes de morfologia pulmonar em casos de síndrome da membrana hialina (Rendas 1978), chamaram também a atenção para uma deficiência da musculatura vascular lisa em casos estudados no período agudo, sugerindo assim a existência de uma verdadeira hipoplasia da circulação pulmonar a qual associada à hipoplasia alveolar descrita por Emery e Mithal (1966) pode concorrer para a produção da atelectasia e do edema pulmonares observados nestes casos. Nos casos crónicos tivemos oportunidade de constatar o desenvolvimento de hipertrofia da musculatura vascular lisa nas zonas fibrosadas enquanto que o parênquima normal apresentava vasos de espessura normal ou reduzida (Rendas s. d.).

5. *Agenesia, aplasia, hipoplasia*

Em relação às anomalias intrapulmonares aceitamos a classificação de Schneider (1909) que considera 3 tipos:

- 1.º Agenesia — ausência completa de brônquio e parênquima pulmonar
- 2.º Aplasia — presença de brônquio rudimentar e ausência de parênquima pulmonar
- 3.º Hipoplasia — presença de brônquio rudimentar e parênquima pulmonar reduzido.

O estudo morfológico do pulmão nos últimos anos alterou um pouco este conceito, na medida em que, como se pode verificar nas várias secções deste artigo consideram-se hoje hipoplasias regionais: alveolar, arterial, etc., com repercussões diferentes sobre o desenvolvimento do pulmão.

Estudos recentes têm também chamado a atenção para a hipoplasia pulmonar verificada em casos de doença hemolítica do recém-nascido por incompatibilidade Rh (Chamberlain et al 1977) em que se verifica uma anomalia bronco-vascular logo nos primeiros meses de vida uterina. Outro quadro de hipoplasia pulmonar é o descrito recentemente em casos de agenesia ou displasia renal em que se verifica sobretudo uma anomalia bronco-alveolar, possivelmente por deficiência de prolina, aminoácido produzido pelo rim fetal e essencial para o desenvolvimento do pulmão (Hislop et al 1979).

6. *Conclusões*

1.º Nos primeiros anos de vida o pulmão humano é um órgão muito frágil embora apto para cumprir as suas funções na respiração.

2.º A carência de um substrato morfológico durante este período (dado que o desenvolvimento do ácino é pós-natal) reduz a reserva funcional do pulmão ao mínimo permitindo que qualquer processo patológico produza alterações agudas na respiração.

3.º O pulmão da criança está mais apto a responder com alterações fisiopatológicas sem que se verifiquem quadros respiratórios agudos; no entanto, e até à idade adulta, qualquer processo patológico pode alterar o desenvolvimento normal reduzindo o crescimento da zona acinar.

4.º Modernos métodos terapêuticos, médicos e cirúrgicos, estão a originar uma crescente população de crianças cujos pulmões embora hipoplásicos durante uma fase da vida, crescem mais tarde em condições próximas do normal; pouco ou nada se sabe sobre a recuperação funcional e morfológica destes pulmões.

Agradecimentos

Agradecemos ao sr. Nuno Folque a execução das figuras e ao sr. Augusto Metelo o arranjo fotográfico das mesmas.

SUMMARY

PHYSIOPATHOLOGY OF LUNG DEVELOPMENT

The purpose of the present article is to summarize current thoughts on lung development seen as dynamic process occurring before and after birth.

The article is divided in 6 sections: morpho-functional basis; abnormalities of ventilation; abnormalities of perfusion; hyaline membrane disease; agenesis, aplasia and hypoplasia; conclusions.

In each section pulmonary pathophysiology is discussed based not only on its specific mechanisms but also on its effects on pulmonary development.

The final conclusions are as follows:

1.° In the first years of life, the human lung is a fragile organ, though ready to perform its respiratory role.

2.° The structural immaturity that characterizes that period (since acinar development is postnatal all along) reduces the functional reserve of the lung to its minimum, allowing for any pathophysiological change to acutely affect respiration.

3.° The child's lung is more prepared to respond to pathophysiological changes without acute respiratory effects; nevertheless, and until adult life, any disease can affect normal lung development by reducing acinar growth.

4.° Modern techniques are creating a growing population of children whose lungs though hypoplastic for a certain period, recover and grow afterwards in normal conditions. Very little is known about the structural and functional recovery of these lungs.

BIBLIOGRAFIA

- AMBRUS CM, WEINTRAUB DH, NISWANDER KR, AMBRUS JL: Studies on hyaline membrane disease. III The ontogeny of the fibrinolysin system. *Pediatrics* 35: 91, 1965.
- AREECHON W, REID L: Hypoplasia of the lung with congenital diaphragmatic hernia. *Brit Med J* 1: 230, 1963.
- AVERY ME, FLETCHER BD: The Lung and its Disorders in the Newborn Infant. Philadelphia, London, Toronto, WB Saunders Company, p. 107, 1974.
- BAGHDASSARIAN O, AVERY ME, NEUHAUSER EBD: A form of pulmonary insufficiency in premature infants? Pulmonary dysmaturity. *Am J Roent* 89: 1020, 1963.
- BARCROFT J, BARRON DH: The genesis of respiratory movements in the foetus of the sheep. *J Physiol* 88: 56, 1937.
- BATES DV, MACKLEM PT, CHRISTIE RV: Respiratory Function in Disease. Philadelphia, London, Toronto. WB Saunders Company, p. 277, 1971.
- BODDY K, ROBINSON JS: External method for detection of fetal breathing in utero. *Lancet* 2: 1231, 1971.
- BOLANDE RB, SCHEIDER AF, BOGGS JD: Infantile lobar emphysema. *Arch Path* 61: 289, 1956.
- BONIKOS DS, BENSCH KG, NORTHWAY Jr WH, EDWARDS DK: Bronchopulmonary dysplasia: the pulmonary pathologic sequel of necrotizing bronchiolitis and pulmonary fibrosis. *Human Path* 7: 643, 1976.
- BOYLE RJ, OH W: Respiratory distress syndrome. In: Clinics in Perinatology: The Respiratory System. Ed. L. Stern. Philadelphia, London, Toronto. WB Saunders Company p. 283, 1978.
- BRASS K: Extremely high-frequency of infantile pulmonary thrombo-embolism. *Beitr Path* 161: 283, 1977.
- BRODY JS, STEMMLER EJ, DU BOIS AB: Longitudinal distribution of vascular resistance in the pulmonary arteries, capillaries and veins. *J Clin Invest* 47: 783-799, 1968.
- BROWN ER, TORDAY JS, TAEUSCH Jr HW: Pharmacologic control of fetal lung development. In: Clinics in Perinatology: The Respiratory System. Ed. L. Stern. Philadelphia, London, Toronto. WB Saunders, p. 243, 1978.
- CHAMBERLAIN D, HISLOP A, HEYE, REID L: Pulmonary hypoplasia in babies with severe rhesus isoimmunization: a quantitative study. *J Path* 122: 43, 1977.
- CLEMENTS JA, PLATZNER ACG, TIERNEY DF, HOBEL CJ, CREASY AK, MARGOLIS AJ, THIBEAULT DW, TOOLEY WH, OH W: Assessment of the risk of the respiratory distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. *N Engl J Med* 286: 1077, 1972.

- COMROE Jr JH: Premature Science and Immature Lungs. Part III. The attack on immature lungs. *Am Rev Resp Dis* 116: 497, 1977.
- COURNAND A, RANGES HA: Catheterization of the the right auricle in man. *Proc Soc Exper Biol & Med* 46: 462, 1941.
- CROFTON J, DOUGLAS A: Respiratory Diseases. Oxford and Edinburgh. Blackwell Scientific Publications p. 50, 1971.
- DAMMAN Jr JF, MULLER Jr WH: The role of the pulmonary vascular bed in congenital heart disease. *Pediatrics* 12: 307, 1953.
- DAMMAN Jr JF, FERENCZ C: The significance of the pulmonary vascular bed in congenital heart disease. I Normal lungs. II Malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis. *Am Heart J* 52: 7, 1956 a.
- DAMMAN Jr JF, FERENCZ C: The significance of the pulmonary vascular bed in congenital heart disease. III Defects between the ventricles or great vessels in which both increased pressure and blood flow may act upon the lungs and in which there is a common ejective force. *Am Heart J* 52: 210, 1956 b.
- DAVIES G, REID L: Effect of scoliosis on growth of alveoli and pulmonary arteries and on right ventricle. *Arch Dis Child* 46: 249, 1971.
- DAWES GS: The pulmonary circulation in the foetus and newborn. Foetal and Neonatal Physiology. Chicago. Year Book Medical Publishers, p. 79, 1968.
- DAWES GS, FOX HE, LEDUCK BM, LIGGINS GC, RICHARDS RT: Respiratory movements and rapid eye movement sleep in the foetal lamb. *J Physiol* 220: 119, 1972.
- DAWES GS: Breathing before birth in animals and man. An essay in developmental medicine. *New Engl J Med* 291: 557, 1974.
- DICKIE HA, RANKIN: Interstitial diseases of the lung. The alveolo-capillary block syndrome. In: Clinical Cradiopulmonary Physiology. Ed bl gordon, New York. Gurne & Stratton p. 810, 1960.
- DJALILIAN M, KERN EB, BROWN HA, FACER GW, STICKLER GB, WEIDMAN WH, O'CONNELL EJ: Hypoventilation secondary to chronic upper airway obstruction in childhood. *Mayo Clinic Proc* 50: 11, 1975.
- EDWARDS JE: Functional pathology of the pulmonary vascular tree in congenital cardiac disease. *Circulation* 15: 164, 1957.
- EDWARDS DK, DYER WM, NORTHWAY Jr HW: Twelve years' experience with broncho-pulmonary dysplasia. *Pediatrics* 59: 839, 1977.
- ELLIS FH, McGOON DC, KINCAID OW: Congenital vascular anomalies of the lungs. *Med Clin N Amer* 48: 1069, 1964.
- EMERY JL: Pulmonary embolism in children. *Arch Dis Child* 37: 591, 1962.
- FINER NN, ABROMS IF, TAEUSCH Jr HW: Ventilation and sleep states in newborn infants. *J Pediat* 89: 100, 1976.
- FRANK L, AUTOU AP, ROBERTS RJ: Oxygen therapy and hyaline membrane disease: the effect of hyperoxia on pulmonary superoxide dismutase activity and the mediating role of plasma or serum. *J Pediat* 90: 105, 1977.
- FYLER DC: Pulmonary hypertension associated with heart disease. Course in Pediatric Pathology. Harvard Medical School, Children's Hospital Medical Center, Boston. *May* 9: 11, 1978.
- GERLE RD, JARETZKI III A, ASHLEY CA, BERNE AS: Congenital broncho-pulmonary foregut malformation: pulmonary sequestration communicating with the gastrointestinal tract. *New Engl J Med* 278: 1413, 1968.
- GLUCK L, KULOVICH MV, BORER Jr RC: Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. *Am J Obstet Gyneco* 109: 440, 1971.
- GOETZMAN BW, SUNHINE P, JOHNSON JD, WENNERBERG RP, HACKEL A, MERTEN DF, BARTOLETTI AL, SILVERMAN NH: Neonatal hypoxia and pulmonary vasospasm: response to totazoline. *J Pediat* 89: 617, 1976.
- HAWORTH SG, REID L: Persistent fetal circulation: newly recognized structural features. *J Pediat* 88: 614, 1976.
- HAWORTH SG, REID L: Quantitative structural study of pulmonary circulation in the newborn with aortic atresia, or coarctation. *Thorax* 32: 121, 1977 a.
- HAWORTH SG, REID L: Quantitative structural study of pulmonary circulation in the newborn with pulmonary atresia. *Thorax* 32: 129, 1977 b.
- HAWORTH SG, REID L: Structural study of pulmonary circulation and of heart in total anomalous pulmonary venous return in early infancy. *Brit Heart J* 39: 80, 1977 c.
- HAWORTH SG, REID L: Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease. *Brit Heart J* 40: 825, 1978.
- HEATH D, WHITAKER W: The pulmonary vessels in patent ductus arteriosus. *J Path & Bact* 77: 285, 1955.

- HEATH D, EDWARDS JE: The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease: description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac defects. *Circulation* 18: 553, 1958.
- HENDERSON R, HISLOP A, REID L: New pathological findings in emphysema of childhood: 3. Unilateral congenital emphysema with hypoplasia — and compensatory emphysema of contralateral lung. *Thorax* 26: 195, 1971.
- HILTON HB, RENDLE-SHORT J: Diffuse progressive interstitial fibrosis of the lungs in childhood (Hamman-Rich syndrome). *Arch Dis Child* 36: 102, 1961.
- HISLOP A, REID L: New pathological findings in emphysema of childhood: 1. Polyalveolar lobe with emphysema. *Thorax* 25: 682, 1970.
- HISLOP A, REID L: New pathological findings in emphysema of childhood: 2. Overinflation of a normal lobe. *Thorax* 26: 190, 1971.
- HISLOP A, REID L: Pulmonary arterial development during childhood: branching pattern and structure. *Thorax* 28: 129, 1973 a.
- HISLOP A, REID L: Fetal and childhood development of intrapulmonary veins in man: branching pattern and structure. *Thorax* 28: 313, 1973 b.
- HISLOP A, REID L: Persistent hypoplasia of the lung after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Thorax* 31:450, 1976.
- HISLOP A, HEY E, REID L: The lung in congenital bilateral renal agenesis and dysplasia. *Arch Dis Child* 1979 (em publicação).
- HOFFMAN JIE: The normal pulmonary circulation. In: Pulmonary Physiology of the Fetus Newborn and Child. Ed. EM Scarpelli. Philadelphia. Lea & Febiger p. 259, 1975.
- HOGG J, WILLIAMS J, RICHARDSON J, MACKLEM P, THURLBECK W: Age as a factor in the distribution of lower airway resistance. *New Engl J Med* 282: 1283, 1970.
- HUGH-JONES P: Charman's opening remarks. In: Development of the Lung. Ed. AVS de Reuck, R Porter. London. J & A Churchill Ltd. p. 1, 1967.
- HUGHES JMB, GLAZIER JB, MALONEY JE, WEST JB: Effect of lung volume on the distribution of pulmonary blood flow in man. *Resp Physiol* 4: 58, 1968.
- JAVETT SN, WEBSTER I, BRAUDO JL: Congenital dilatation of the pulmonary lymphatics. *Pediatrics* 31: 416, 1963.
- KATTAN M, KEENS TG, LAPIERRE JG, LEVISON H, BRYAN AC, REILLY BJ: Pulmonary function abnormalities in symptom-free children after bronchiolitis. *Pediatrics* 59: 683, 1977.
- KITAGAWA M, HISLOP A, BOYDEN EA, REID L: Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *Brit J Surg* 58: 342, 1971.
- LAURENCE KM: Congenital pulmonary lymphangiectasis. *J Clin Path* 16: 62, 1959
- LEE G de J: Regulation of the pulmonary circulation. *Brit Heart J* 33, Supl: 15, 1971.
- LEVIN DL, CATES L, NEWFELD EA, MUSTER AJ, PAUL MH: Persistence of the fetal cardiopulmonary circulatory pathway: survival of an infant after prolonged course. *Pediatrics* 56: 58, 1975.
- LEVINE OR, MARTINEZ-RODRIGUEZ F, MELLINS RB: Fluid filtration in the lungs of the intact puppy. *J Appl Physiol* 34: 683, 1973.
- LEVINE OR, MELLINS RB: Liquid balance in the lung and pulmonary edema. In: Pulmonary Physiology of the Fetus, Newborn and Child. Ed. EM Scarpelli. Philadelphia. Lea & Febiger p. 239, 1975.
- LEVY RJ, ROSENTHAL A, FREED MD, SMITH CD, ERAKLIS A, NADAS AS: Persistent pulmonary hypertension in a newborn with congenital diaphragmatic hernia: successful management with tolazoline. *Pediatrics* 60: 740, 1977.
- LOOSLI GC, POTTER EL: Pre and postnatal development of the respiratory portion of the human lung. *Am Rev Resp Dis* 80: 5, 1959.
- LUÍS AS: Fisiopatologia da circulação pulmonar. *Gaz Med Port* 8: 285, 1955.
- LUÍS AS: Aspectos da patogenia da hipertensão pulmonar. *Gaz Med Port* 9: 335, 1956.
- MACLEOD WM: Abnormal transradiancy of one lung. *Thorax* 9: 147, 1954.
- MANSSELL AL, BRYAN AC, LEVISON H: Relationship of lung recoil to lung volume and maximum expiratory flow in normal children. *J Appl Physiol: Resp Environ Exercise Physiol* 42: 817, 1977.
- MASERI A, CALDINI F, HARWARD P, JOSHI RC, PERMUTT S, ZIERLER KL: Determinants of pulmonary vascular volume. Recruitment versus distensibility. *Circ Res* 31: 218, 1972.
- MCMAHON DP, ATERMAN K: Pulmonary hypertension due to multiple emboli. *J Pediat* 92: 841, 1978.
- MEYRICK B, REID L: The alveolar wall. *Brit J Dis Chest* 64: 121, 1970.
- MEYRICK B, REID L: The effect of continued hypoxia on rat pulmonary arterial circulation. An ultrastructural study. *Lab Invest* 38: 188, 1978.

- MITHAL A, EMERY JL: The postnatal development of alveoli in premature infants. *Arch Dis Child* 36: 450, 1961.
- MURRAY JF: Congenital lobar emphysema. *Surg Gynecol Obstet* 124: 611, 1967.
- MURRAY JF: Circulation. In: The Normal Lung. Philadelphia, London, Toronto. WB Saunders Company, p. 113, 1976.
- NAEYE RL: Kyphoscoliosis and cor pulmonale: a study of the pulmonary vascular bed. *Am J Path* 38: 561, 1961.
- NOOHAN JA, WALTERS LR, REEVES: Congenital pulmonary lymphangiectasis. *Am J Dis Child* 120: 314, 1970.
- NORTHWAY Jr WH, ROSAN RC, PORTER DY: Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease. *N Eng J Med* 267: 357, 1967.
- PERMUTT S: Some physiological aspects of asthma: bronchomuscular contraction and airways calibre. In: Identification of Asthma. Ed. R. Porter J Birch. Edinburgh and London. Churchill Livingstone, p. 63, 1971.
- PLENAT F, VERT P, DIDIER F, ANDRE M: Pulmonary interstitial emphysema. In: Clinics in Perinatology. The Respiratory System. Ed. L. Stern. Philadelphia. London. Toronto. WB Saunders Company, p. 351, 1978.
- POLGAR G: The influence of pulmonary growth and development on paediatric respiratory diseases. *Acta Paed Acad Scient Hung* 15: 183, 1974.
- RABINOVITCH M: Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach in pulmonary vascular disease. Course in Pediatric Pathology. Harvard Medical School, Children's Hospital Medical Center. Boston. May 9-11, 1978.
- RABINOVITCH M, HAWORTH SG, CASTANEDA AR, NADAS A, REID L: Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease. *Circulation* 58: 1107, 1978.
- REID L, SIMON G: Unilateral lung transradiancy. *Thorax* 17: 230, 1962.
- REID L, SIMON G, ZORAB PA, SEIDDELIN R: The development of unilateral hypertransradiancy of the lung. *Brit J Dis Chest* 61: 190, 1967.
- REID L: The lung: its growth and remodelling in health and disease. *Am J Roentgenol* 129: 777, 1977.
- RENDAS A, BRANTHWAITE M, REID L: Growth of pulmonary circulation in normal pig—structural analysis and cardiopulmonary function. *J Appl Physiol* 45: 806, 1978.
- RENDAS A: Prematurity and hypoplasia—Course in Pediatric Pathology. Harvard Medical School. Children's Hospital Medical Center. Boston. May 9-11, 1978.
- RENDAS A, LENNOX S, REID L: Aorto-pulmonary shunts in growing pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 77: 109, 1979.
- RENDAS A, AVERY ME, REID L: Extreme prematurity, lung hypoplasia and supra-systemic pulmonary hypertension: its fatal outcome in a ten month old infant. *Am Rev Resp Dis* (em publicação).
- RENDAS A, ESPERANÇA PINA JA: Morfologia do desenvolvimento pulmonar. *Medicina Torácica* (em publicação).
- RENDAS A: (observação pessoal).
- RHODIN JAG: Microscopic anatomy of the pulmonary vascular bed in the cat lung. *Microvasc Res* 15: 169, 1978.
- ROWE RD: Abnormal pulmonary vasoconstriction of the newborn. *Pediatrics* 59: 318, 1977.
- RUDOLPH AM: Congenital Diseases of the Heart. Chicago Year Book Medical Publishers Inc. p. 28, 1974.
- RYLAND D, REID L: The pulmonary circulation in cystic fibrosis. *Thorax* 30: 285, 1975.
- SCARPELLI EM: Perinatal respiration. In: Pulmonary Physiology of the Fetus Newborn and Child. Ed. E.M. Scarpelli. Philadelphia. Lea & Febiger. p. 116, 1975.
- SCHNEEBERGER EE, KARNOVSKY MJ: The influence of intravascular fluid volume on the permeability of newborn and adult mouse lungs to ultrastructural protein tracers. *J Cell Biol* 49: 319, 1971.
- SCHNEEBERGER EE, KARNOVSKY MJ: Substructure of intercellular junctions in freeze-fractured alveolar-capillary membranes of mouse lung. *Circ Res* 38: 404, 1976.
- SCHNEIDER P, citado por RYLAND R, REID L: Pulmonary aplasia—a quantitative analysis of the development of the single lung. *Thorax* 26: 602, 1971.
- SILVERSTEIN EF, ELLIS K, CASARELLA WJ, STEEG CN, GERSONY: Persistence of the fetal circulation. *Am J Roentgenol* 128: 781, 1977.
- SIMON G, REID L: Atresia of an apical bronchus of the left upper lobe-report of three cases. *Brit J Dis Chest* 57: 126, 1963.

- SMITH RA: A theory of the origin of intralobar sequestration of lung. *Thorax* 11: 10, 1956.
- STAUB NC: Gas exchange vessels in the cat lung. *Fed Proc* 20: 107, 1961.
- STRANG LB: Neonatal Respiration. Physiological and Clinical Studies. Oxford. London, Edinburgh, Melbourne. Blackwell Scientific Publications. p. 181, 1977.
- STRANG LB: *Ibid* p. 249.
- SZIDON JP, PIETRA GG, FISHMAN AP: The alveolar-capillary membrane and pulmonary edema. *New Engl J Med* 286: 1200, 1972.
- SWYER PR, JAMES GCW: A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax* 8: 133, 1953.
- SWYER PR, DELIVORIA-PAPADOPOULOS M, LEVINSON H, REILLY BJ, BALIS JV: The pulmonary syndrome of Wilson and Mikity. *Pediatrics* 36: 374, 1965.
- TENNEY SM, REMMERS JE: Comparative quantitative morphology of the mammalian lung; diffusing area. *Nature* 197: 54, 1963.
- TRAVIS KW, TODRES D, SHANNON DC: Pulmonary edema associated with croup and epiglottitis. *Pediatrics* 59: 695, 1977.
- ZLAPETAL A, MOTOYAMA EK, GIBSON LE, BOUHUYS A: Pulmonary mechanics in asthma and cystic fibrosis. *Pediatrics* 48: 64, 1971.
- WAGENVOORT CA, WAGENVOORT N: Pathology of Pulmonary Hypertension. New York, John Wiley & Sons, Inc, p. 56, 1977.
- WEIBEL ER: On pericytes, particularly their existence on lung capillaries. *Microvasc Res* 8: 218, 1974.
- WEINBERG PM: Pathologic anatomy of congenital heart defects associated with pulmonary hypertension. Course in Pediatric Pathology. Harvard Medical School. Children's Hospital Medical Center. Boston. May 9-11, 1978.
- WEST JB: Pulmonary Pathophysiology — the essentials. Baltimore. The Williams & Wilkins Company, p. 57, 1977.
- WEST JB, DOLLERY CT, NAIMARK A: Distribution of blood flow in isolated lung: relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol* 19: 713, 1964.
- WILSON MG, MIKITY VG: A new form of respiratory disease in premature infants. *Am J Dis Child* 99: 489, 1960.
- WILLIAMS A, RENDAS A, VANCE Z, VAWTNER G, REID L: A quantitative study of the lung morphometry in the Wilson Mikity syndrome. (não publicado).
- WOHL ME, GRISCOM NT, STRIEDER DJ, SCHUSTER SR, TREVES S, ZWERDLING RG: The lung following repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediat* 90: 405, 1977.

Pedido de separatas: A. M. B. Rendas
 Departamento de Anatomia
 Faculdade de Ciências Médicas
 Campo de Santana, 130
 1198 Lisboa - Portugal