

Artigo de Revisão

Review Article

M Aguiar^{1*}
P Monteiro^{2*}
MM Marques^{3**}
S Feijó^{4*}
JM Rosal^{4*}
R Sotto-Mayor^{5*}
A Bugalho de Almeida^{6*}

Lavagem pulmonar total – A propósito de quatro casos de proteinose alveolar

Whole lung lavage – Report of four cases of alveolar proteinosis

Recebido para publicação/*received for publication*: 08.07.31
Aceite para publicação/*accepted for publication*: 08.10.01

Resumo

A lavagem pulmonar é uma técnica desenvolvida na década de 60 do século xx com o intuito de remoção física de material proteináceo dos brônquios, em doentes com proteinose alveolar, levando a uma melhoria clínica e funcional. A técnica foi evoluindo e o que era inicialmente realizado com anestesia local a um segmento do pulmão é actualmente realizado sob anestesia geral, sequencialmente, a ambos os pulmões. A presente revisão descreve a técnica de lavagem pul-

Abstract

Whole lung lavage is a technique that was developed in the 1960s with the purpose of removing lipoproteinaceous material that accumulates in the bronchi of patients with alveolar proteinosis, leading to clinical and functional improvement. There has been an evolution in the technique; initially it was performed under local anesthesia to each segment of the lung and currently it is performed under general anesthesia sequentially to both lungs.

¹ Interna do Internato Complementar de Pneumologia

² Assistente Hospitalar de Pneumologia

³ Assistente Hospitalar Graduada de Anestesia

⁴ Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia

⁵ Chefe de Serviço de Pneumologia

⁶ Director do Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria

Serviços de Pneumologia* e Anestesia** – Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE, Lisboa, Portugal

Correspondência:

Margarida Aguiar
Hospital de Santa Maria, CHLN
Av. Egas Moniz, 1500 Lisboa
Email: m_aguiar@netcabo.pt

monar total, a sua principal indicação, a proteinose alveolar e, a propósito, relatamos alguns dados relativos à experiência do nosso serviço, onde a realizam com regularidade desde 2002.

Rev Port Pneumol 2009; XV (1): 77-88

Palavras-chave: Lavagem pulmonar total, proteinose alveolar.

This review describes the whole lung lavage, its major indication, alveolar proteinosis and some data on the experience of our hospital.

Rev Port Pneumol 2009; XV (1): 77-88

Key-words: Whole lung lavage, alveolar proteinosis.

A indicação formal para lavagem pulmonar é a proteinose alveolar

Introdução

A lavagem pulmonar é uma técnica desenvolvida na década de 60 do século XX, na altura utilizada para doentes com proteinose alveolar, mas também em casos de asma brônquica ou de bronquite crónica.

Os primeiros registos de lavagem pulmonar referem-se a uma inundação segmentar do pulmão que seria repetida até quatro vezes por dia durante várias semanas¹. Os segmentos eram irrigados com cerca de 50 a 100 ml de soro fisiológico com heparina e acetilcisteína diluídos. Apesar de ser uma técnica sem grandes complicações, era mal tolerada nos doentes hipoxémicos, que seriam aqueles com maior necessidade de tratamento. A lavagem pulmonar era então realizada sem anestesia, sendo os doentes que activamente inalavam e exalavam o fluido com um pulmão, enquanto o outro era ventilado com oxigénio a 100%. Apesar de a técnica estar, então, nos seus primórdios, os doentes melhoravam após este tratamento, o que veio apoiar a convicção de que a remoção física do material proteináceo levaria à melhoria clínica e funcional daquela doença.

Esta técnica foi gradualmente aperfeiçoada, tendo Ramirez *et al* em 1966² publicado um estudo onde era realizada a lavagem total do pulmão utilizando até três litros de soro fisiológico sob anestesia local. Posteriormente, passou a ser feita sob anestesia geral, permitindo a utilização de maiores volumes com resultados mais eficazes, realizando-se actualmente em alguns centros lavagem pulmonar bilateral sequencial.

Com a presente revisão, descrevemos a técnica de lavagem pulmonar seguida no nosso Serviço e transmitimos alguns dados da experiência por nós acumulada ao longo de cinco anos.

Proteinose alveolar

A indicação formal para lavagem pulmonar é a proteinose alveolar, patologia que foi descrita pela primeira vez em 1958 por Rosen *et al*³ como "a chronic disease of the lungs with characteristic histologic pattern but variable clinical course".

É uma entidade clínica rara causada pela acumulação de material lipoproteico dentro

dos alvéolos. Este é composto por fosfolípidos surfactantes, apoproteínas surfactantes e outras proteínas séricas encontradas no fluido alveolar⁴. A parede dos alvéolos está intacta e não há inflamação importante destes. Apesar de ser uma doença intraalveolar, é muitas vezes incluída no grupo de patologias do interstício pulmonar, pela sua sintomatologia semelhante. A evolução clínica dos doentes é variável que poderá ir da falência respiratória à resolução espontânea. Uma característica importante é a susceptibilidade destes doentes a infecções pulmonares, por vezes a agentes oportunistas.

Classificação

Apresenta três formas clínicas distintas: congénita, secundária e adquirida. A forma congénita engloba um grupo heterogéneo de patologias causadas pelas mutações dos genes que codificam a proteína surfactante B ou C ou a cadeia b ou c do receptor do factor estimulante das colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF)⁵. Este surfactante tem como função reduzir a tensão de superfície entre o ar e o líquido ao nível da parede alveolar, impedindo que o alvéolo colapse, com consequente perda do fluido capilar para dentro do alvéolo. O surfactante é composto maioritariamente (90%) por lípidos, depois por proteínas e quantidades mínimas de hidratos de carbono. As células epiteliais dos alvéolos tipo II são responsáveis pela produção, armazenamento e secreção do surfactante. Este é depois reabsorvido pelos alvéolos tipo II e macrófagos. A função celular dos macrófagos dos doentes com proteinose alveolar está alterada.

A forma secundária surge em situações onde há defeito funcional ou número re-

duzido de macrófagos alveolares. Poderá surgir em casos de neoplasias hematológicas, imunossupressão farmacológica, inalação de poeiras inorgânicas (por ex. sílica) ou de fumos tóxicos ou em determinadas infecções, nomeadamente em doentes com *Pneumocystis jirovecci*, no contexto ou não de SIDA^{6,7}.

A forma adquirida (ou idiopática) surge pela existência de anticorpos que previnem a ligação do GM-CSF ao seu receptor^{6,7}.

Prevalência

Tem uma prevalência estimada de 3,7 por 1 000 000 indivíduos. A idade mediana, na altura de diagnóstico, é de 39 anos, apresentando maior frequência entre os 20 e os 50 anos. Há um predomínio do sexo masculino numa relação de 2-4:1, e muitos doentes são fumadores⁸.

Clínica

O início de sintomas é insidioso, começando com dispneia de esforço e evoluindo até à dispneia em repouso. Os doentes referem fadiga e mal-estar, perda ponderal, arrepios, artralgias, febre baixa intermitente (que poderá ser indicativo de infecção), suores nocturnos e toracalgia pleurítica^{9,10}.

A auscultação pulmonar revela, habitualmente, crepitações finas sobre as áreas de maior atingimento. Até 30% dos doentes apresentam dedos em baqueta de tambor.

Imagiologia

A telerradiografia de tórax revela um padrão alveolar difuso com infiltrados dispersos, nodulares ou confluentes (Figs. 1A e B).

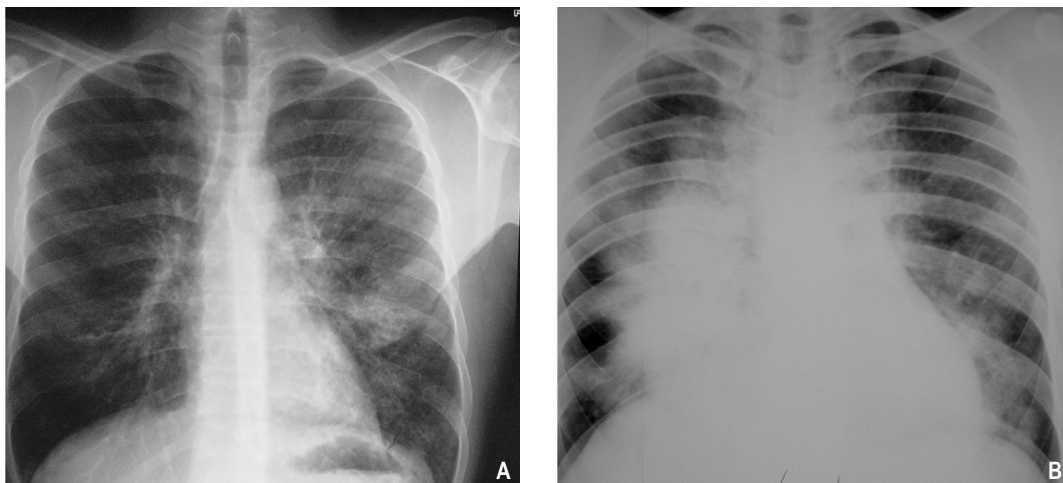


Fig. 1A e B – Duas telerradiografias de tórax PA. Ambas são de doentes com proteinose alveolar. A – revela um padrão alveolar difuso com infiltrados dispersos e B – apresenta um padrão nodular com infiltrados confluentes.

A tomografia computadorizada (Figs. 2A a F) mostra um padrão em vidro despolido, representando a deposição do material proteínico nos alvéolos e, quando este se deposita no interstício, leva ao espessamento das estruturas intralobulares e dos septos interlobulares com uma disposição característica chamada *crazy paving*, que consiste na sobreposição de um padrão reticular fino, de forma poligonal, nas áreas vidro despolido.

A hipoxemia grave traduz-se por saturações periféricas de oxigénio inferiores a 90% em ar ambiente e é um critério para lavagem pulmonar

Marcadores sanguíneos

Analicamente há a salientar a elevação da desidrogenase láctica (LDH) em cerca de 80% dos doentes. Após a exclusão de doença cardíaca, renal, hepática ou muscular, o valor deste marcador pode ser importante para avaliar a gravidade e a evolução da doença⁶. O antígeno carcinoembrionário está por vezes elevado, mas o seu valor prognóstico é ainda desconhecido⁸. Poderão estar presentes policitemia e hipergamaglobulinemia⁸.

Estudo funcional respiratório

As provas de função respiratória podem estar normais, mas pode encontrar-se um padrão de restrição ligeira, com valores de capacidade vital forçada e capacidade pulmonar total ligeiramente diminuídos, com um valor de difusão do monóxido de carbono muito reduzido. A hipoxemia resulta da desigualdade da ventilação-perfusão e do *shunt* intrapulmonar levando a um gradiente de difusão alvéolo-arteriolar alargado, variando o seu grau de acordo com a gravidade do quadro de proteinose alveolar. Em doentes com situações ligeiras poderá haver hipoxemia apenas com o exercício, enquanto nos casos mais graves esta poderá ocorrer mesmo em repouso. A hipoxemia grave traduz-se por saturações periféricas de oxigénio inferiores a 90% em ar ambiente e é um critério para lavagem pulmonar¹⁰.

Broncofibroscopia

O lavado broncoalveolar (LBA) é característico nesta patologia, pois apresenta as-

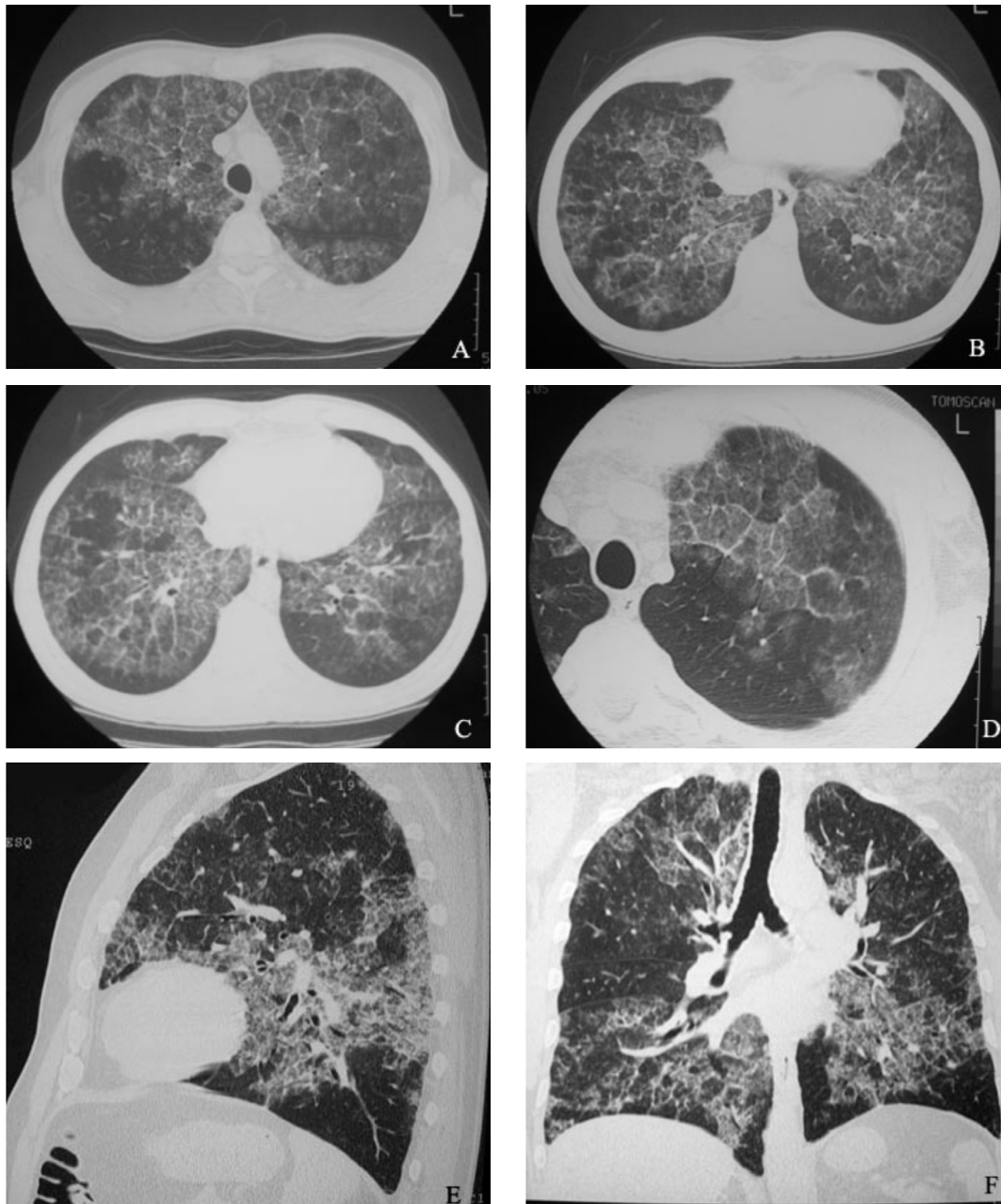


Fig. 2 (A a F) – Cortes de TC torácica (A a D no plano axial) em que se observa *crazy paving* que consiste na sobreposição de um padrão reticular fino, de forma poligonal, nas áreas de vidro despolido. Imagem D com maior pormenor. Imagens E e F – cortes no plano coronal

pecto leitoso e opaco (Fig. 3). Contém macrófagos alveolares grandes e esponjosos e um número elevado de linfócitos com escassas células inflamatórias de outro tipo. Observam-se também corpos eosinofílicos acelulares e níveis elevados de proteínas surfactantes⁸.



Fig. 3 – Aspecto macroscópico do LBA

Anatomia patológica

A acumulação de material lipoproteico, granular e PAS positivo nos espaços alveolares preservados é característico desta situação patológica (Figs. 4 A e B). Os septos alveolares são normais, à excepção de pneumócitos

tipo II reactivos, enquanto os septos dos lóbulos secundários podem apresentar-se espessados devido a reacção fibroblástica.

Evolução

A sua história natural é variável, um terço dos doentes têm melhoria espontânea sem tratamento agressivo, outros tantos têm necessidade de lavagens pulmonares totais para alívio sintomático e outros ainda evoluem para fibrose pulmonar, apesar das múltiplas lavagens.

Terapêutica

As indicações clínicas para lavagem pulmonar incluem alívio de sintomas, como tosse persistente ou dispneia com deterioração objectiva da função pulmonar e hipoxemia importante ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) ou saturação periférica de oxigénio inferior a 90%.

A lavagem pulmonar previne infecções pulmonares e poderá evitar a evolução para fibrose pulmonar.

As principais complicações nestes doentes são as infecções oportunistas, nomeadamente nocardia, tuberculose e micobactérias atípicas⁸.

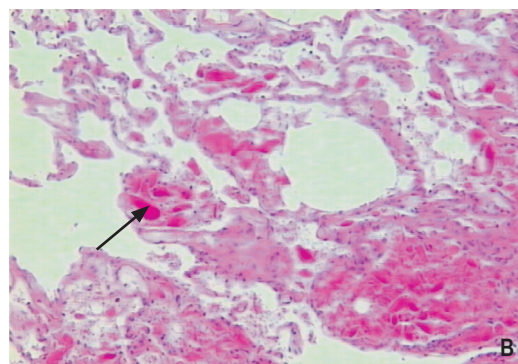
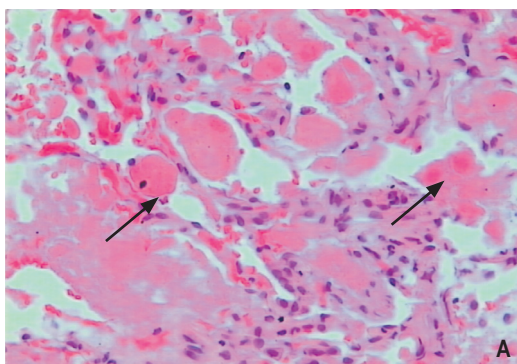


Fig. 4 (A e B) – Aspectos microscópicos dos alvéolos num doente com proteinose alveolar onde se observam a acumulação do material proteináceo e granular, PAS + (→). De salientar que os espaços alveolares estão preservados

Há registo de ensaios clínicos de fase II com GM-CSF como terapêutica para doentes com proteinose alveolar. É um tratamento prolongado, com melhoria de oxigenação a surgir após oito a doze semanas de terapêutica. Alguns doentes respondem ao tratamento com melhoria clínica e funcional, enquanto outros não demonstram qualquer alteração, não havendo neste momento explicação aceite de forma universal para esta diferença na resposta. Actualmente não está aconselhado fazer esta terapêutica fora de ensaios clínicos⁹.

Lavagem pulmonar total

Indicação

A limitação das actividades diárias devido à dispneia é a principal indicação da lavagem pulmonar total. Esta é a indicação mais formal, no entanto alguns autores sugerem que doentes com $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg ou $\text{P(A-a)O}_2 > 40$ mmHg têm maior probabilidade de apresentar uma doença progressiva e com necessidade de se submeter a este tratamento^{10,11}.

Avaliação pré-lavagem pulmonar

Inclui avaliação analítica com hemograma, LDH e gasometria arterial. A telerradiografia do tórax é importante para avaliar qual o pulmão mais atingido, o qual deverá ser o alvo prioritário da lavagem. Se ambos estiverem semelhantes, está aconselhado começar pelo pulmão direito, por ser tecnicamente mais fácil. De acordo com o protocolo que seguimos, é necessária a realização de provas de função respiratória, com atenção especial à capacidade residual funcional

(CRF), para calcular o volume de soro a infundir, e à capacidade de difusão de CO. Inicia-se a infusão de líquido de lavagem, em função da CFR pré-terapêutica, se for para o pulmão direito corresponderá a 3/5 da CRF, enquanto para o pulmão esquerdo a 2/5 da CRF¹⁰.

Técnica

Seguidamente explica-se, em maior pormenor, a técnica de lavagem pulmonar total, utilizada no nosso serviço que se baseia na do *Royal Brompton Hospital*, de Londres¹². O líquido de lavagem é constituído por cloreto de sódio a 0,9% com 0,6mmol de bicarbonato de sódio por litro de soro.

Após alguns minutos de pré-oxigenação, é induzida anestesia geral, sob monitorização padronizada com avaliação de tensão arterial, saturação periférica de oxigénio, fre-

A limitação das actividades diárias devido à dispneia é a principal indicação da lavagem pulmonar total



Fig. 5 – Pormenor da monitorização do doente sob lavagem pulmonar. Além dos parâmetros vitais, é de salientar a temperatura corporal e do soro a infundir que deve ser rigorosamente monitorizada (→).

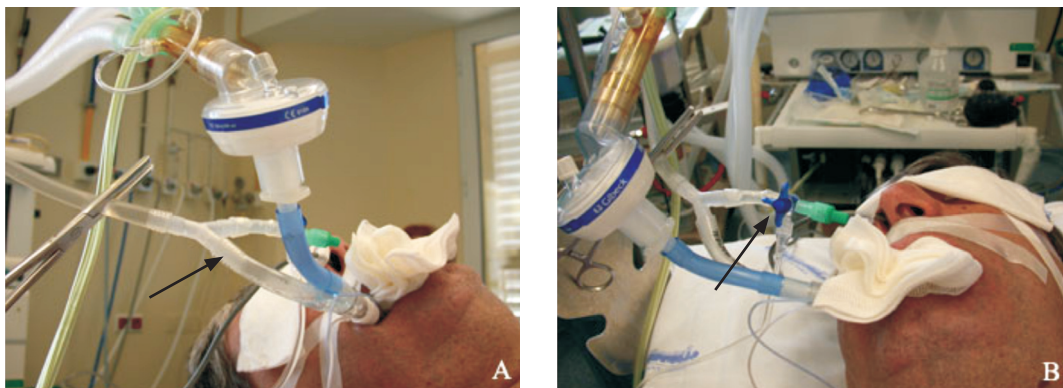


Fig. 6 (A e B) – Pormenor da entubação necessária para lavagem; de salientar a importância do tubo de duplo lúmen (—>) para permitir a exclusão do pulmão a ser lavado e a importância da torneira de três vias (—>) para controlar a entrada do soro

A colocação rigorosa do tubo orotraqueal é fundamental para o impedimento da inundação do pulmão ventilado

quência cardíaca, temperatura corporal e do soro a infundir e parâmetros ventilatórios (Fig. 5). É também colocada sempre uma linha arterial para colheita de gasometria. É seguidamente induzido bloqueio neuromuscular e o doente é entubado com tubo traqueal de duplo lúmen. É realizada broncofibroscopia para confirmação do seu correcto posicionamento. A colocação rigorosa do tubo orotraqueal é fundamental para o impedimento da inundação do pulmão ventilado. Seguidamente, o doente é ventilado durante 20 minutos com oxigénio sob FiO_2 de 100%. É importante esta pré-oxigenação, pois vai eliminar todo o azoto do pulmão a ser lavado, para evitar a formação de pequenas bolhas de azoto nos alvéolos, limitando deste modo a eficácia da lavagem¹¹. O doente é depois colocado em decúbito lateral a 30° com o pulmão que é necessário lavar em posição inferior, e após a expiração faz-se exclusão do pulmão a lavar. É importante este posicionamento do doente, pois, deste modo, há uma diminuição do risco de inundação accidental do pulmão ventilado.

O soro fisiológico é infundido pela força da gravidade a partir de uma altura máxima de 30 cm acima da linha média axilar (Fig. 7). Inicia a lavagem pela infusão de 100ml de líquido em intervalos de um minuto até ao volume de CRF do pulmão a lavar. Após este volume inicial, introduzem-se sucessivamente infusões de 500ml (correspondente ao volume total), alternadas pela saída passiva do mesmo volume para um balão colocado num plano inferior ao doente (Fig. 9).



Fig. 7 – O soro fisiológico aquecido é infundido pela força da gravidade a partir de uma altura de 30 cm acima da linha média axilar



Fig. 8 – Balão de soro fisiológico em que se observa um termóstato (preso com adesivo)



Fig. 9 – Aspecto da sala onde se realiza a drenagem. O líquido de saída do pulmão ainda se encontra turvo como se pode observar no balão colocado num plano inferior ao doente

Durante o enchimento pulmonar há um aumento da saturação arterial, medida por oximetria periférica, que depois volta a diminuir com a saída do líquido. Isto ocorre porque durante o enchimento do pulmão vai haver uma diminuição de perfusão sanguínea para o pulmão não ventilado, com aumento de perfusão no pulmão contralateral, com melhor relação ventilação/perfusão. O oposto surge com a saída de líquido do pulmão não ventilado com aumento consequente da perfusão e diminuição da saturação arterial periférica.

É fundamental um controlo rigoroso da temperatura do soro fisiológico (Fig. 8) a infundir, devendo este encontrar-se a 37°C. O volume de entrada de líquido é tão elevado que se este variar vai influenciar directamente a temperatura corporal.

É fundamental durante o período da lavagem monitorizar qualquer alteração ao nível de auscultação pulmonar que possa sugerir alguma inundação do pulmão ventilado por problemas no próprio tubo ou *cuff*. É igualmente importante contabilizar correctamente as entradas e as saídas, bem como um rigoroso controlo da temperatura do soro

fisiológico que entra no doente e da temperatura deste, com necessidade frequente de aquecimento externo.

A lavagem deve ser repetida até que o soro fisiológico que sai do pulmão esteja límpido, geralmente após 20 a 40 litros.

Está indicado suspender precocemente a lavagem se surgir instabilidade hemodinâmica, saturações periféricas de oxigénio persistentemente baixas, inundação de pulmão contralateral ou, como referimos, quando o líquido de lavagem sair límpido, semelhante ao de entrada.

No final da lavagem deixa-se sair o líquido correspondente ao CRF de uma forma passiva, sendo necessário fazer manobras de drenagem mobilizando o doente para a direita e para a esquerda, *trendelenburg* e *proclive*. Depois de desconectar os circuitos, são repetidas as manobras de drenagem com aspiração por broncofibroscopia. Seguidamente reventila-se o pulmão submetido ao tratamento e volta-se a repetir as manobras posturais e de aspiração. O passo seguinte passa pela substituição do tubo traqueal de duplo lúmen por um tubo traqueal normal e na ventilação de ambos os

É fundamental durante o período da lavagem monitorizar qualquer alteração ao nível de auscultação pulmonar

No final da lavagem deixa-se sair o líquido correspondente ao CRF de uma forma passiva

Quadro I – Doentes com proteinose alveolar submetidos a lavagem pulmonar

Nome	Sexo	Idade	N.º lavagens	Data 1.ª lavagem	Data última lavagem	N.º de litros
1	M	33	2	17-07-2002	13-11-2002	17/12
2	F	32	2	25-02-2004	06-01-2005	8,5/10
3	M	59	5	14-09-2006	11-10-2007	11,9/16/21,6/16,2/22
4	M	27	2	14-09-2007	06-12-2007	17,8/16,2

pulmões durante cerca de uma hora. O doente seguidamente ficará sob vigilância com monitorização de oximetria e temperatura corporal durante cerca de 1 hora, após o que poderá ser extubado. Ao fim de uma hora de recobro, poderá ser transferido para a enfermaria e ter alta no dia seguinte, se não surgirem intercorrências.

Experiência do serviço

A primeira lavagem pulmonar realizada no nosso serviço foi em Maio de 1997. Desde Julho de 2002, altura em que este procedimento passou a ser feito regularmente, são acompanhados quatro doentes, tendo sido realizadas, durante este período, onze lavagens pulmonares.

Essencialmente os factores que têm condicionado as lavagens nestes doentes são hipoxemias importantes e queixas de cansaço de agravamento progressivo. Tem sempre havido melhoria clínica e gasométrica após a realização do tratamento.

Tem sido um procedimento livre de complicações graves, havendo a referir, apenas num caso, a exteriorização do tubo traqueal durante a técnica, levando a inundação parcial do pulmão contralateral. A lavagem foi interrompida, feita aspiração por broncofibroscopia do pulmão inundado e posteriormente o exame foi retomado, sem outras complicações. Também noutro caso foi impossível a exclusão do pulmão com necessi-

dade de se adiar o procedimento. Este evento foi prontamente solucionado com a escolha de outra marca de tubo.

Dos doentes seguidos, três são do sexo masculino, apresentando uma idade média de 37,8 anos (Quadro I). Dois necessitaram até à data de apenas duas lavagens, encontrando-se assintomáticos desde há mais de três anos. Os restantes doentes (3 e 4) ainda mantêm acompanhamento ambulatorio na eventualidade de serem necessários novos tratamentos.

O doente 1 referia queixas de cansaço para médios esforços que interferiam nas suas actividades diárias. Apresentava uma insuficiência respiratória parcial com difusão reduzida (Quadro II). As queixas clínicas e os valores laboratoriais motivaram a realização da primeira lavagem. Por razões de ordem técnica, foi apenas possível realizar a segunda lavagem após nove meses. Encontra-se actualmente assintomático.

A doente 2 referia queixas de cansaço para pequenos esforços, referindo por vezes sensa-

Quadro II – Valores de PaO₂, de DLCO e LDH antes das respectivas lavagens do doente 1

1	1.ª lavagem direita	1.ª lavagem esquerda
Data	17/02/2002	13/11/2002
PaO ₂	65,9	82,4
DLCO	37%	
LDH	367	207
N.º de litros	17	12

Quadro III – Valores de PaO₂, de DLCO e LDH antes das respectivas lavagens do doente 2

2	1.ª lavagem direita	1.ª lavagem esquerda
Data	25/02/2004	06/01/2005
PaO ₂	73,4	78,5
DLCO	77%	
LDH	508	265
N.º de litros	8,5	10

ção de dispneia. Apresentava uma insuficiência respiratória parcial e valor de LDH elevado (Quadro III). Após ambas as lavagens ficou assintomática, tendo, posteriormente, uma gravidez de termo sem complicações. Encontra-se actualmente assintomática.

O doente 3 já foi submetido a cinco lavagens pulmonares por referir queixas recorrentes de dispneia de esforço com insuficiência respiratória parcial importante. Mantém queixas de cansaço para médios esforços, estando actualmente a aguardar a terceira lavagem do pulmão esquerdo. De salientar o valor elevado de LDH (Quadro IV).

O doente 4 mantém queixas de dispneia grau I/II, apesar da realização de duas lavagens pulmonares. Mantém queixas de cansaço, apresentando actualmente DLCO-54% e PaO₂-74,4 mmHg, pelo que a lavagem tem sido protelada.

Quadro V – Valores de PaO₂, de DLCO e LDH antes das respectivas lavagens do doente 4

4	1.ª lavagem direita	1.ª lavagem esquerda
Data	14/09/2007	6/12/2007
PaO ₂	65	66,1
DLCO	36%	
LDH	647	599
N.º de litros	17,8	16,7

Conclusão

Apesar de ser uma patologia pouco frequente, a proteinose alveolar deve estar presente no diagnóstico diferencial da dispneia de esforço, sendo possível controlar a doença através das lavagens pulmonares, impedindo a sua progressão.

Projectamos, para um futuro breve, a implementação de lavagens pulmonares sequenciais, permitindo apenas num dia o doente fazer tratamento a ambos os pulmões.

Bibliografia

1. Ramirez-R J, Kieffer Jr RF, Ball Jr WC. Bronchopulmonary Lavage in Man. *Ann Intern Med* 1965; 63: 819-21.
2. Ramirez-R J. Bronchopulmonary lavage: new techniques and observations. *Chest* 1966; 50: 581-8.
3. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258:1123-42.

Quadro IV – Valores de PaO₂, de DLCO e LDH antes das respectivas lavagens do doente 3

3	1.ª lavagem direita	1.ª lavagem esquerda	2.ª lavagem direita	2.ª lavagem esquerda	3.ª lavagem direita
Data	14/09/2006	25/01/2007	11/10/2007	29/11/2007	05/06/2008
PaO ₂	63,4	65,4	61	66,9	60,3
DLCO	67%				
LDH	578	265	645	487	509
N.º de litros	11,9	16	21,6	14,5	22

4. Menard KJ. Whole lung lavage in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Jour of PeriAnesthesia Nurs* 2005; 20: 114-26.
5. Takahashi H, Sano H, Chiba H, Kuroki Y. Current pulmonary surfactant proteins a and d: innate immune functions and biomarkers for lung diseases; *Pharmaceutical Design* 2006; 12: 589-598.
6. Presneill J, Nakata K, Inoue Y, Seymour JF. Pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 593- 613.
7. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis – A review and an update. *Chest* 1997; 111: 460-66.
8. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2527-39.
9. Venkateshiah SB, Thomassen MJ, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis – Clinical manifestations and optimal treatment strategies. *Treat Respir Med* 2004; 3: 217-27.
10. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KBM, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000; 55: 67-77.
11. Autor desconhecido. Bronchopulmonary lavage. *Br Med J* 1979; 22; 2(6192): 690.
12. Morgan C. Technical details of whole Lung lavage at Royal Brompton Hospital. Disponível em http://www.rbh.nthames.nhs.uk/a&c/tech_pap.htm.