



# Proteinose alveolar pulmonar: caracterização e desfechos em uma série de casos no Brasil

Rodolfo Augusto Bacelar de Athayde<sup>1,a</sup>, Fábio Eiji Arimura<sup>1,b</sup>,  
Ronaldo Adib Kairalla<sup>1,c</sup>, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho<sup>1,d</sup>, Bruno Guedes Baldi<sup>1,e</sup>

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

- a. <http://orcid.org/0000-0003-2482-3127>
- b. <http://orcid.org/0000-0003-0063-361X>
- c. <http://orcid.org/0000-0001-7194-0479>
- d. <http://orcid.org/0000-0002-1618-8509>
- e. <http://orcid.org/0000-0002-9609-5117>

Recebido: 17 maio 2017.

Aprovado: 15 outubro 2017.

Trabalho realizado na Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** A proteinose alveolar pulmonar (PAP) é uma doença rara, caracterizada pelo acúmulo alveolar de substância surfactante, composta por proteínas e lipídios. É causada por um déficit de atividade macrofágica, cujo principal tratamento é a lavagem pulmonar total (LPT). Relatamos a seguir a experiência de um centro de referência brasileiro em PAP. **Métodos:** Estudo retrospectivo com a avaliação de pacientes com PAP acompanhados entre 2002 e 2016. Informações sobre história clínica, métodos diagnósticos, tratamentos realizados e desfechos, incluindo dados de função pulmonar, sobrevida e presença de complicações, foram analisados. **Resultados:** Foram incluídos 12 pacientes (8 mulheres), com média de idade de  $41 \pm 15$  anos. A maioria dos pacientes foi diagnosticada por LBA e biópsia transbrônquica. A média do número de LPT realizadas por paciente foi de  $2,8 \pm 2,5$ . Um terço dos pacientes não foi submetido à LPT. Quatro pacientes (33,3%) apresentaram infecções associadas (criptococose, em 2; nocardiose, em 1; e tuberculose, em 1) e houve 2 óbitos (16,6%): 1 por adenocarcinoma lepidico e 1 por complicações na indução anestésica pré-LPT. Não houve diferença significativa entre os dados funcionais; porém houve uma tendência de aumento da  $SpO_2$  ao se comparar os dados iniciais aos do final do seguimento. A mediana de seguimento foi de 45 meses (1-184 meses), com taxa de sobrevida em 5 anos de 82%. **Conclusões:** Pelo que sabemos, esta é a maior série de casos de PAP no Brasil. A taxa de sobrevida foi semelhante à encontrada em outros centros. A LPT ainda é o tratamento de escolha para pacientes sintomáticos e hipoxêmicos. Deve-se atentar para complicações, especialmente infecções oportunistas.

**Descritores:** Proteinose alveolar pulmonar; Lavagem broncoalveolar; Infecções oportunistas.

## INTRODUÇÃO

A proteinose alveolar pulmonar (PAP) é uma doença rara, caracterizada pelo acúmulo alveolar da substância surfactante, que é composta por proteínas e lipídios, sendo causada por um déficit de atividade macrofágica.<sup>(1-3)</sup> Dados epidemiológicos apontam que sua prevalência estimada é de 0,37 casos por 100.000 habitantes, sendo a maioria, cerca de 90%, de etiologia autoimune. A idade média ao diagnóstico ocorre na quarta década de vida, com maior prevalência entre homens, e tendo relação com o tabagismo.<sup>(3)</sup> Os principais sintomas são tosse e dispneia, e o exame físico habitualmente é normal.<sup>(3,4)</sup> O diagnóstico é determinado por exame de imagem compatível, preferencialmente TCAR, sendo o padrão de pavimentação em mosaico, expresso pelo espessamento septal sobreposto a áreas de atenuação em vidro fosco tipicamente generalizadas e bilaterais, o achado tomográfico mais frequentemente associado.<sup>(5)</sup> O diagnóstico é então confirmado pelo aspecto leitoso do LBA. Apesar de não ser necessária para se estabelecer o diagnóstico, pode-se ainda realizar biópsia pulmonar cirúrgica, que é considerado o método padrão ouro.<sup>(1,3,4)</sup>

A PAP é dividida em três categorias etiológicas: autoimune (antes chamada primária ou idiopática), secundária e genética (também chamada de congênita ou hereditária). A PAP autoimune é a forma mais comum, caracterizando-se pela presença de anticorpos anti-GM-CSF. A PAP secundária é associada a doenças hematológicas, neoplasias, inalações tóxicas e infecções. A PAP genética, mais rara, ocorre geralmente em crianças por distúrbios de produção do surfactante — mutação do gene da proteína B da substância surfactante, da proteína C da substância surfactante ou dos genes *ABCA3* e *NKX2-1*; mudanças no receptor de GM-CSF; e outras mutações, como a do *GATA2* e do complexo de telomerase.<sup>(1-4)</sup> Na PAP autoimune, anticorpos neutralizantes do tipo IgG anti-GM-CSF podem ser detectados no soro e no LBA. Os autoanticorpos atuam neutralizando a ação e causando disfunção dos macrófagos alveolares, afetando assim o catabolismo e a remoção do surfactante dos espaços aéreos distais. Nos casos de PAP congênita ou hereditária, a eliminação defeituosa do surfactante é causada majoritariamente por mutações nos genes que codificam proteínas do surfactante ou em genes

### Endereço para contato:

Rodolfo Augusto Bacelar de Athayde. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Bloco II, 5º andar, sala 10, Cerqueira César, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2661-5801. E-mail: rodolfobacelar1@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

codificando cadeias receptoras de GM-CSF, impedindo que o GM-CSF se ligue ao seu receptor de membrana.<sup>(6)</sup> A PAP secundária, por sua vez, ocorre em várias doenças que envolvem uma redução no número ou na função dos macrófagos alveolares, como síndromes mielodisplásicas, leucemias ou linfomas,<sup>(1,7-10)</sup> neoplasias sólidas,<sup>(11,12)</sup> infecções (tuberculose, nocardiose e pneumocistose)<sup>(1,4,6,8,10,13-17)</sup> ou após exposição ambiental ou ocupacional a substâncias como sílica, alumínio, titânio ou alguns fertilizantes.<sup>(1,3,4,6,8,13,18,19)</sup>

O espectro de evolução da PAP varia desde a resolução espontânea à rápida progressão com insuficiência respiratória.<sup>(3,5,20,21)</sup> O tratamento é variável e, caso seja secundária, recomenda-se tratar a causa de base. Na forma autoimune, os tratamentos disponíveis incluem lavagem pulmonar total (LPT), reposição do GM-CSF, uso de anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) e transplante pulmonar.<sup>(3,4)</sup> Durante a LPT, é característico que, no início do procedimento, o material aspirado inicie-se com aspecto leitoso e sobrenadante espumoso, revelando o importante conteúdo proteináceo; com o decorrer do procedimento, espera-se que haja um clareamento desse material, objetivando-se que esse tenha igual aspecto ao material instilado. A sobrevida em 5 anos varia de 75%<sup>(3)</sup> a 95%.<sup>(1,4,13)</sup> Em 1991, Lorenz-Filho et al.<sup>(22)</sup> publicaram série de casos acompanhados entre 1983 e 1989, havendo confirmação diagnóstica por biópsia em todos os casos, sendo que 3 pacientes apresentaram melhora clínica e radiológica após a LPT, e 1 paciente evoluiu com remissão espontânea. A seguir, relatamos a atual experiência de um centro de referência brasileiro em PAP.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, com informações obtidas através da análise de prontuários dos pacientes com diagnóstico de PAP acompanhados em nosso serviço entre 2002 e 2016. Informações sobre dados demográficos, história clínica, método diagnóstico, tratamento realizado e desfechos, como sobrevida e complicações, foram analisados.

Espirometrias foram realizadas utilizando um pneumotacógrafo calibrado (Koko® PFT; nSpire Health Inc., Longmont, CO, EUA). As seguintes

**Tabela 1.** Dados clínicos e demográficos dos pacientes (N = 12).<sup>a</sup>

Variáveis	Resultados
Sexo feminino	8 (66,7)
Idade, anos	41 ± 15
Dispneia ao diagnóstico	12 (100)
Tabagistas (atual ou progressivo)	2 (16,6)
Exposições	
Aves	3 (25,0)
Mofo	1 (8,3)
Diagnóstico	
LBA	9 (75,0)
Biópsia a céu aberto	3 (25,0)

<sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou média ± dp.

variáveis foram obtidas: CVF, VEF<sub>1</sub> e relação VEF<sub>1</sub>/CVF. Valores preditos foram derivados do esperado para a população brasileira.<sup>(23,24)</sup> Foram avaliados também valores de oximetria de pulso em ar ambiente. Dados sobre difusão não foram incluídos, pois não estavam disponíveis de maneira consistente para maioria dos pacientes na época de avaliação do estudo. Ainda, dados de gasometria arterial estavam disponíveis em boa parte dos pacientes submetidos à LPT, sendo então avaliados a PaO<sub>2</sub> e o gradiente alveoloarterial em período anterior e posterior aos procedimentos.

Variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio-padrão para aquelas com distribuição normal, e como mediana e intervalos interquartis 25%-75% para aquelas com distribuição não normal. Variáveis categóricas foram apresentadas em proporção. O teste t pareado foi utilizado para a comparação dos dados funcionais ao diagnóstico com os últimos disponíveis. Valores de p menor que 0,05 foram considerados significantes. A sobrevida foi calculada com o método de Kaplan-Meier. Os dados foram analisados com o programa SigmaStat, versão 3.5 (Systat Software, Inc., San Jose, CA, EUA).

## RESULTADOS

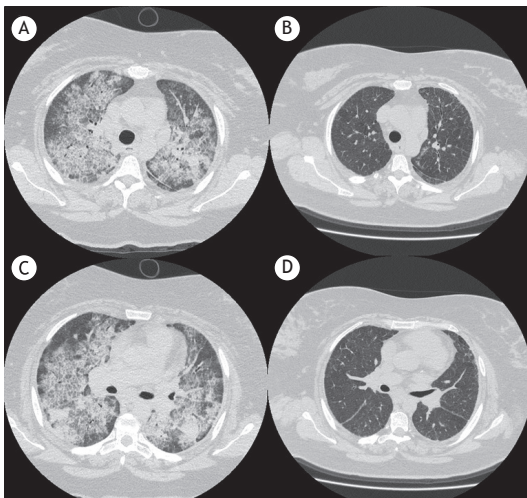
Foram incluídos 12 pacientes, cujas informações demográficas e clínicas estão apresentadas na Tabela 1. A maioria dos pacientes eram mulheres (66,7%), com média de idade de 41 ± 15 anos. Dois pacientes apresentavam idade superior a 60 anos. A maioria dos pacientes (75%) foi diagnosticada por LBA e biópsia transbrônquica. Índices de massa corpórea > 25 kg/m<sup>2</sup> foi um achado frequente, sendo que 4 pacientes não apresentavam sobrepeso/obesidade. Encontramos ainda 1 paciente jovem que, a despeito da doença, era ciclista praticante habitual. O tratamento utilizado e os principais desfechos estão apresentados na Tabela 2. A Figura 1 apresenta a TCAR de 1 dos pacientes antes e depois da LPT, enquanto a Figura 2 demonstra

**Tabela 2.** Tratamento, principais intercorrências e desfechos (N = 12).<sup>a</sup>

Variáveis	Resultados
LPT	
Número de pacientes que realizaram (n, %)	8 (66,7)
Número de LPT por paciente	2,8 ± 2,5
Outras formas de tratamento	
Reposição de GM-CSF	2 (16,6)
Anti-CD20 (rituximabe)	2 (16,6)
Neoplasias	1 (8,3)
Infecções	4 (33,3)
Tuberculose	1 (8,3)
Nocardiose	1 (8,3)
Criptococose	2 (16,6)
Óbitos	2 (16,6)
Neoplasia	1 (8,3)
Complicações da LPT	1 (8,3)

LPT: lavagem pulmonar total. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou média ± dp.

o resultado de uma LPT. Um terço dos pacientes não se submeteu a nenhuma LPT e manteve estabilidade clínica, enquanto 8 realizaram LPT múltiplas vezes (média  $\pm$  dp do número de LPT =  $2,8 \pm 2,5$ ; maior número de LPT por indivíduo = 7; e menor número de LPT por indivíduo = 2). O maior intervalo entre 2 LPT foi de 7 anos, com média de 1,9 anos entre as lavagens. Quanto às outras formas de tratamento, 2 pacientes fizeram uso de reposição de GM-CSF, sendo que houve melhora das queixas por 4 meses em 1, enquanto 2 pacientes fizeram uso de rituximabe, em ciclo único. Em relação às infecções oportunistas, 4 pacientes (33%) apresentaram tais episódios no decorrer da doença, sem correlação com os tratamentos propostos, sendo diagnosticada criptococose, em 2; nocardiose, em 1; e tuberculose, em 1. Durante o seguimento, 3 pacientes relataram exposição positiva a aves, e 1 paciente afirmou exposição a mofo. Ainda, houve 2 óbitos: evolução de um adenocarcinoma



**Figura 1.** TC de tórax de paciente portador de proteinose alveolar pulmonar, demonstrando opacidades em vidro fosco de distribuição difusa, com septos interlobulares espessados (padrão de pavimentação em mosaico). Em A e C, antes da lavagem pulmonar total. Em B e D, após a intervenção, demonstrando melhora após o procedimento.



**Figura 2.** Frascos com o lavado alveolar obtido de um paciente com proteinose alveolar pulmonar, observando-se que o líquido aspirado foi progressivamente menos turvo (da esquerda para a direita).

lepidico, em 1; e complicações pré-procedimento (parada cardiopulmonar por hipoxemia durante indução anestésica), em 1. A Tabela 3 apresenta os dados da função pulmonar e a  $SpO_2$  ao diagnóstico e os últimos dados disponíveis obtidos (até o óbito ou a última consulta). Não houve diferença com significância estatística entre os dados funcionais; porém, houve tendência ao aumento da  $SpO_2$  comparando-se os valores basais e os últimos disponíveis. Informações de gasometria arterial estavam disponíveis em 5 pacientes pré- e pós-LPT, sendo observado que a  $PaO_2$  aumentou, em média, de  $48 \pm 10$  mmHg para  $69 \pm 9$  mmHg ( $p = 0,01$ ), enquanto o gradiente alveoloarterial diminuiu de  $47 \pm 9$  mmHg para  $23 \pm 5$  mmHg ( $p = 0,03$ ). A mediana do tempo de seguimento desde o diagnóstico até o óbito ou a última avaliação foi de 45 meses (variação: 1-184 meses). A sobrevivência em 1, 3 e 5 anos após o diagnóstico foi de, respectivamente, 91%, 82% e 82% (Figura 3).

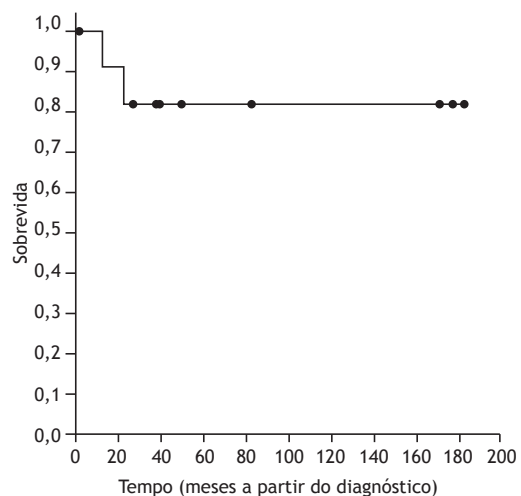
## DISCUSSÃO

O tratamento da PAP continua controverso; porém, o tratamento de escolha ainda é a LPT, com o objetivo de retirar o surfactante depositado na luz alveolar decorrente da disfunção macrófagica e assim permitir uma melhor difusão dos gases. Em estudos prévios, mais de 60% dos pacientes apresentaram boa resposta com duas lavagens em cada pulmão. Ainda, relata-se que poucos precisam de mais de seis ciclos de LPT e que menos de

**Tabela 3.** Função pulmonar e  $SpO_2$ : dados iniciais e os últimos disponíveis entre 2002 e 2016 (n = 10).

Variáveis	Inicial	Últimos disponíveis	p
$VEF_1$ , l	$2,11 \pm 0,61$	$2,16 \pm 0,43$	0,66
$VEF_1$ , % predito	$76 \pm 20$	$77 \pm 15$	0,89
CVF, l	$2,47 \pm 0,74$	$2,62 \pm 0,54$	0,30
CVF, % predito	$75 \pm 20$	$78 \pm 15$	0,55
$VEF_1/CVF$	$0,85 \pm 0,05$	$0,82 \pm 0,03$	0,18
$SpO_2$ , %	$87 \pm 12$	$94 \pm 7$	0,08

<sup>a</sup>Valores expressos em média  $\pm$  dp.



**Figura 3.** Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier.

10% dos pacientes não respondem à LPT.<sup>(25)</sup> Pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos, com pouca ou nenhuma repercussão na função pulmonar e sem hipoxemia, podem ser observados periodicamente, sem a instituição de tratamento. Para pacientes sintomáticos, com comprometimento moderado a grave da função pulmonar e/ou hipoxemia, considera-se a realização de LPT — apesar de não existir consenso para definir os candidatos à LPT, pacientes com dispnéia moderada ou intensa ao repouso ou dispnéia aos esforços e com  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg em repouso ou  $\text{SpO}_2 < 90\%$  em teste de esforço devem ser considerados para o procedimento.<sup>(2,6)</sup> A LPT é realizada sob anestesia geral, com a colocação de tubo orotraqueal de dupla luz e ventilação unilateral. Deve-se realizar a infusão de grandes volumes de soro fisiológico (total de 10 a 15 l, podendo-se ultrapassar tais volumes), com alíquotas de 150 a 200 ml, e o líquido aspirado deve retornar progressivamente menos turvo — a lavagem deve ser continuada até que a saída de secreção seja semelhante ao infundido. Pode haver necessidade de repetição do procedimento durante o seguimento do paciente.<sup>(1-6,8,10,13,26)</sup> No nosso serviço, corroborando o já descrito, houve pacientes que não se submeteram a nenhuma LPT, mantendo estabilidade clínica, enquanto outros foram abordados múltiplas vezes. Em casos específicos, é validada a utilização de lavagem em focos escolhidos, denominada lavagem pulmonar parcial.<sup>(1,4)</sup> Se houver recorrência do quadro, ausência de resposta ou contra-indicação à LPT, considera-se a associação de GM-CSF por via inalatória ou subcutânea, se disponível. Rituximabe, anticorpo monoclonal anti-CD20, pode ser utilizado como terceira opção. Ambos apresentam resultados promissores. Em nossa série de casos, 2 pacientes fizeram uso de reposição de GM-CSF, sendo que 1 deles mantendo estabilidade clínica por 4 meses, porém necessitando de nova lavagem durante o seguimento clínico. Ainda, 2 pacientes fizeram uso de rituximabe, em ciclo único de ataque, em virtude da baixa disponibilidade do produto no serviço; não houve resposta satisfatória, que pode ter ocorrido justamente pelo tratamento de curto prazo com tal medicação. O transplante pulmonar pode ser considerado em casos avançados.<sup>(1,3,4)</sup>

As provas de função pulmonar e os testes de capacidade de exercício são importantes para o seguimento e decisões terapêuticas. A espirometria frequentemente mostra um padrão restritivo, mas pode apresentar resultados normais em 10-30% dos casos. Pacientes fumantes podem apresentar um padrão obstrutivo. As modificações mais constantes e significativas são hipoxemia e redução da DLCO.<sup>(4)</sup> Segundo Borie et al.,<sup>(1)</sup> 85% dos pacientes apresentam melhora sintomática, radiográfica e funcional após LPT: melhora média do  $\text{VEF}_1 = 0,26$  l; da  $\text{CVF} = 0,5$  l; da  $\text{DLCO} = 4,4$  ml/mmHg/min; e da  $\text{PaO}_2 = 20$  mmHg. Não foram encontradas alterações estatisticamente significantes em nossa amostra quando comparadas as funções pulmonares ao início e no último atendimento, apesar de os valores basais já estarem nos limites

inferiores da normalidade, reforçando-se, entretanto, que não houve piora ao longo do tempo. Entretanto, observou-se uma tendência à elevação da  $\text{SpO}_2$  durante a evolução. Adicionalmente, havia a disponibilidade de informações da gasometria arterial em 5 pacientes, observando-se uma elevação da  $\text{PaO}_2$  e uma redução do gradiente alveoloarterial após a LPT, o que reforça o impacto do procedimento sobre a troca gasosa.

Dois pacientes evoluíram a óbito: 1 por adenocarcinoma lepidico e 1 por complicações pré-procedimento (paciente hipoxêmico com via aérea difícil, que evoluiu com parada cardiorrespiratória durante a indução anestésica). Contudo, deve-se ressaltar que é rara a ocorrência de complicações fatais.<sup>(4,10)</sup> Outras possíveis complicações relatadas na literatura são hidropneumotórax, coleções pleurais, granuloma endotraqueal, estenose em virtude de múltiplos procedimentos e enfisema cirúrgico, os quais não foram observados em nenhum dos nossos pacientes.<sup>(1,3,4,8,10)</sup> Houve perda de seguimento de 1 paciente, que frequentou nosso serviço por apenas 1 mês; o motivo do abandono foi o fato de que ela residia em outro estado. Evidenciou-se uma média de sobrevida em 5 anos de 82%, próxima à observada em estudos prévios, cuja variação foi de 75% a 95%.<sup>(1,3,4,13)</sup>

Deve-se estar atento à ocorrência de infecções oportunistas na PAP, que se relaciona à deficiência macrófaga, às alterações proteicas do surfactante e ao acúmulo intra-alveolar dos mesmos, resultando num meio favorável ao crescimento de microrganismos.<sup>(3,4,8,10)</sup> Os principais patógenos identificados são os dos gêneros *Nocardia*, *Pneumocystis*, *Acinetobacter*, *Aspergillus* e *Cladosporium*, assim como *Mycobacterium tuberculosis* e outras micobactérias.<sup>(3,4,8,10)</sup> Em nossa casuística, houve 2 casos de criptococose, 1 de nocardiose e 1 de tuberculose, sem correlação com a terapêutica utilizada; essas infecções foram identificadas durante o seguimento desses pacientes, e todos apresentaram boa evolução após o tratamento específico contra o agente infeccioso oportunista.

Doenças neoplásicas podem ser causa de PAP secundária, mais comumente relacionadas às hematológicas.<sup>(10,12)</sup> Há poucos casos relatados sobre neoplasias em órgãos sólidos; porém, é visto que a PAP pode ocorrer antes ou coincidentemente com neoplasia de pulmão, seja do tipo escamoso, adenocarcinoma, mesotelioma, glioblastoma ou melanoma metastático, assim como o câncer de mama.<sup>(10,12)</sup> Quanto ao achado relacionado à autoimunidade, apenas 1 paciente apresentou positividade para FAN, fator reumatoide e anti-Ro. A mensuração sérica dos níveis de autoanticorpos contra o GM-CSF, específico para a forma autoimune, é um teste simples e rápido, com sensibilidade e especificidade próximas de 100%, mas não é largamente disponível. Baixos títulos, entretanto, podem ser encontrados em indivíduos normais e em indivíduos acometidos por neoplasias hematológicas, nos isotipos IgA, IgG e IgM, especialmente na leucemia mieloide aguda. O teste é realizado por ELISA (padrão ouro) e cultura de células. Uma concentração  $> 19$  mg/ml é específica para PAP autoimune, e valores  $<$

10 mg/ml têm valor preditivo negativo. A pesquisa específica dos anticorpos anti-GM-CSF não foi realizada em nossa amostra.<sup>(1-3)</sup>

A exposição ocupacional (sílica, fibras de celulose, produtos de combustão do plástico, alumínio e óxido de titânio) é um fator conhecido para o desenvolvimento de PAP secundária<sup>(3,4,8,18)</sup>; porém, não encontramos indivíduos com exposição compatível em nossa amostra. Três pacientes (25%) referiram exposição a aves, e 1 paciente relatou exposição a mofo. Em particular, uma paciente de 47 anos, ex-tabagista havia 1 ano do início dos sintomas, com carga de 30 anos-maço, obesidade com índice de massa corpórea de 35,6 kg/m<sup>2</sup>, após a realização de 7 LPT (maior intervalo entre elas de 6 meses), nocardiose oportunista e uso de GM-CSF na tentativa de resposta clínica, após a descoberta da existência de uma ave de estimação (calopsita) até então não relatada e o afastamento da mesma, obteve controle clínico e funcional, não necessitando de qualquer outra intervenção até o momento da escrita, completando assim 2 anos de remissão. Sua TC é apresentada na Figura 1 e o produto da LPT se observa na Figura 2. Não encontramos na literatura outra série de casos ou estudos nos quais esse aspecto tenha sido avaliado e que mostrasse a ocorrência do que aqui vimos. Outra exposição relevante referida é a relação da doença com o tabagismo. Dados epidemiológicos de outros estudos indicam que aproximadamente 75% dos pacientes apresentam história de tabagismo; porém, apenas 16% dos pacientes eram fumantes em nossa amostra.<sup>(3,4)</sup>

Uma série de casos no Brasil com 4 pacientes, com idades entre 27 e 52 anos, acompanhados entre 1983 e 1989, foi publicada em 1991 por Lorenz-Filho et al.<sup>(22)</sup> Houve confirmação diagnóstica por

biópsia em todos os casos, sendo 3 por abordagem transbrônquica e 1 por abordagem a céu aberto. Três pacientes eram tabagistas, e 1 apresentava história de exposição ocupacional à sílica. Não houve infecções oportunistas. Três pacientes foram submetidos à LPT, apresentando melhora clínica e radiológica, assim como de parâmetros funcionais (saturação e DLCO) após a LPT; 1 paciente teve remissão espontânea com a cessação do tabagismo.<sup>(22)</sup>

Com o tamanho da amostra apresentada, não podemos determinar com robustez o impacto das outras formas de tratamento e o seguimento funcional. Nesse contexto, a falta de utilização de tratamentos secundários por um tempo satisfatório, como a reposição de GM-CSF e o uso de rituximabe, em função de sua limitada disponibilidade em nosso meio, assim como a falta de seguimento da função pulmonar dos pacientes através da DLCO e a ausência de dosagem sérica do anticorpo anti-GM-CSF, são limitações do nosso estudo.

Em resumo, até onde sabemos, apresentamos a maior série de casos de PAP no Brasil, que é uma doença rara e potencialmente fatal. A LPT ainda é o tratamento de escolha para pacientes sintomáticos e hipoxêmicos; porém, existem alguns que não respondem satisfatoriamente ao tratamento, apresentam recidivas frequentes ou têm contraindicação a esse procedimento. Nessas situações, pode-se considerar a utilização de métodos alternativos, apesar de não facilmente disponíveis em nosso meio, tais como reposição de anti-GM-CSF e uso de rituximabe, embora seus papéis não estejam completamente estabelecidos nesses casos. Deve-se estar atento ainda à ocorrência de complicações, especialmente infecções oportunistas, que são mais frequentes em pacientes com PAP.

## REFERÊNCIAS

- Borie R, Danel C, Debray MP, Taille C, Dombret MC, Aubier M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev.* 2011;20(120):98-107. <https://doi.org/10.1183/09059180.00001311>
- Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol.* 2012;38(3):282-91. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000300002>
- Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2003;349(26):2527-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMra023226>
- Jouneau S, Kerjouan M, Briens E, Lenormand JP, Meunier C, Lethuelle J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis [Article in French]. *Rev Mal Respir.* 2014;31(10):975-91. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2014.08.009>
- Souza RC, Kanaan D, Martins HP, Vianna GA, Amorim VB, Marchiori E. Spontaneous regression of pulmonary alveolar proteinosis: a case report. *Radiol Bras.* 2012;45(5):294-6. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842012000500013>
- Rodríguez Portal JA. Treatment of Adult Primary Alveolar Proteinosis. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(7):344-9. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.02.003>
- Chaulagain CP, Plichowska M, Brinckerhoff L, Tabba M, Erban JK. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in hematologic malignancies. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2014;7(4):127-35. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2014.09.003>
- Juvel SC, Hwang D, Waddell TK, Downey GP. Rare lung disease II: pulmonary alveolar proteinosis. *Can Respir J.* 2008;15(4):203-10. <https://doi.org/10.1155/2008/528948>
- Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, Hilberg O. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013. *Respirology.* 2013;18(1):82-91. <https://doi.org/10.1111/r.1440-1843.2012.02274.x>
- Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax.* 2000;55(1):67-77. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.1.67>
- Sawai T, Umeiyama Y, Yoshioka S, Matsuo N, Suyama N, Kohno S. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis co-existing with breast cancer: a case report. *J Med Case Rep.* 2014;8:279. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-279>
- Su KC, Lay SL, Perng RP, Chang SC, Chen YM. Lung cancer may develop subsequently or coincidentally with pulmonary alveolar proteinosis. *Lung Cancer.* 2007;58(1):144-8. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.04.012>
- Ioachimescu O, Kavuru M. Pulmonary alveolar proteinosis. *Chron Respir Dis.* 2006;3(3):149-59. <https://doi.org/10.1191/1479972306cd101rs>
- Pascual J, Gómez Aguinaga MA, Vidal R, Maudes A, Sureda A, Gómez Mampaso E, et al. Alveolar proteinosis and nocardiosis: a patient treated by bronchopulmonary lavage. *Postgrad Med J.* 1989;65(767):674-7. <https://doi.org/10.1136/pgmj.65.767.674>
- Pereira-Silva JL, Marinho MM, Veloso TV, Coelho JC. Pulmonary alveolar proteinosis and tuberculosis in a diabetic patient: a rare or a seldom diagnosed association? *Braz J Infect Dis.* 2002;6(4):188-95. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702002000400006>
- Tekgöl S, Bilaceroglu S, Ozkaya S, Coskun A, Komurcuoglu B,

- Cirak AK. Pulmonary alveolar proteinosis and superinfection with pulmonary tuberculosis in a case. *Respir Med Case Rep.* 2012;5:25-8. <https://doi.org/10.1016/j.rmedc.2011.11.003>
17. Sunderland WA, Campbell RA, Edwards MJ. Pulmonary alveolar proteinosis and pulmonary cryptococcosis in an adolescent boy. *J Pediatr.* 1972;80(3):450-6. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(72\)80503-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(72)80503-1)
  18. Sauni R, Järvenpää R, Iivonen E, Nevalainen S, Uitti J. Pulmonary alveolar proteinosis induced by silica dust? *Occup Med (Lond).* 2007;57(3):221-4. <https://doi.org/10.1093/occmed/kq1162>
  19. Keller CA, Frost A, Cagle PT, Abraham JL. Pulmonary alveolar proteinosis in a painter with elevated pulmonary concentrations of titanium. *Chest.* 1995;108(1):277-80. <https://doi.org/10.1378/chest.108.1.277>
  20. Patel NM, Diaz-Mendoza J, Valdiviezo EA, Ray C, Simoff MJ. A Case-Series Of pulmonary alveolar proteinosis Treated With Bilateral Simultaneous Whole Lung Lavage : A Novel Treatment Modality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:A4433.
  21. Belchior I, Cerdeira AS, Santos M, Braga JS, Aragão I, Martins A. Successful pregnancy in a severely hypoxemic patient with pulmonary alveolar proteinosis [Article in Portuguese. *Rev Port Pneumol.* 2011;17(3):139-42. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2011.01.005>
  22. Lorenzi-Filho G, Carvalho CR, Dohnikoff M, Travassos RR Jr. Proteinose alveolar: apresentação de quatro casos. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1991;46(4):196-200.
  23. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
  24. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):703-17. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600006>
  25. Thompson JC, Kishima M, Gomes MU, Menezes Mde A, Perandré Neto J, Pereira PT. Pulmonary alveolar proteinosis: four cases. *J Bras Pneumol.* 2006;32(3):261-6. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000300013>
  26. Khan A, Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Care.* 2011;56(7):1016-28. <https://doi.org/10.4187/respcare.01125>