

O Eosinófilo na Suspeita de Patologia Pulmonar Intersticial.

Contributo da lavagem broncoalveolar na sua caracterização

L. DELGADO^{1,3} - J. C. WINCK⁴ - J. TORRES DA COSTA³ - L. GOES PINHEIRO² -
J. MOURA E SÁ⁴ - J. A. FLEMING TORRINHA¹ - Porto - Portugal

RESUMO

De 235 lavagens broncoalveolares (LBA) realizadas por suspeita de patologia pulmonar intersticial os autores reveêm os 17 casos (7,2%) com eosinofilia da LBA (variação 4,2 a 86,9%). A fibrose pulmonar idiopática foi a patologia mais frequente (7/17) e os dois casos de Síndrome Pulmonar Eosinofílico apresentaram as eosinofiliais mais significativas (76,2% e 86,9%). No subgrupo de doentes com patologia pulmonar intersticial encontramos uma correlação directa, significativa, entre o tempo de evolução e a deterioração funcional (CVF r=0,65; VEMS r=0,69; DLCO r=0,52) e entre o número relativo de eosinófilos na LBA e a hipoxemia em repouso (r=0,60). Estes dados sugerem a participação do eosinófilo na patogenia de algumas doenças pulmonares intersticiais.

PALAVRAS CHAVE: eosinófilo, lavagem broncoalveolar, doenças pulmonares intersticiais, síndrome pulmonar eosinofílico.

SUMMARY

From 235 bronchoalveolar lavages (BAL) performed for suspected interstitial lung disease we found increased eosinophil counts (range 4,2% to 86,9%) in 17 cases (7,2%). Idiopathic pulmonary fibrosis was the most common cause of increased BAL eosinophils (7/17), and the highest counts were found in two pulmonary eosinophilic syndromes (76,2 and 86,9%). In patients with interstitial lung diseases the duration of disease was significantly correlated with lung function impairment (FVC r=0,65; VEMS r=0,69; DLCO r=0,52), and BAL eosinophil counts (%) with decreased resting arterial

oxygen tension (r=0,60). We conclude that eosinophils may play a pathophysiological role in some interstitial lung disease.

KEY WORDS: eosinophil, bronchoalveolar lavage, interstitial lung disease, pulmonary eosinophilic syndromes.

INTRODUÇÃO

O eosinófilo é uma célula inflamatória cuja actividade biológica está essencialmente dependente do seu conteúdo em mediadores específicos (1) - a proteína básica maior (MBP), a proteína catiónica (ECP), a neurotoxina derivada do eosinófilo (EDN) e uma peroxidase (EPO) - todos eles potencialmente lesivos para o tecido pulmonar (2,3). Várias patologias se podem acompanhar de recrutamento pulmonar de eosinófilos, nomeadamente a asma brônquica (3,4), os Síndromes Pulmonares Eosinofílicos (2,5) e algumas doenças do interstício pulmonar (6-8).

A Lavagem Broncoalveolar (LBA) tem sido largamente usada na avaliação da infiltração inflamatória do interstício pulmonar onde, habitualmente, estas células não constituem, em média, mais de 1% do total (8-11). No sentido de avaliar as causas e o significado diagnóstico da eosinofilia da LBA, foram revistos retrospectivamente 235 doentes estudados por suspeita de doença pulmonar intersticial e analisados os casos com valores de eosinófilos superiores ou iguais a 4%.

Nesta série a Fibrose Pulmonar Idiopática e os Síndromes Pulmonares Eosinofílicos foram as patologias que se associaram a eosinofiliais mais significativas na lavagem broncoalveolar.

MATERIAL E MÉTODOS

De 235 LBA realizadas por suspeita de patologia pulmonar intersticial, foram estudados 17 doentes que apresentavam eosinofilia superior a 4%. Todos os doentes

1 - Serviço de Imunologia

2 - Cadeira de Pneumologia, Faculdade Medicina do Porto

3 - Unidade de Imuno-Alergologia, Serviço de Medicina 4, H. S. João, Porto

4 - Sector de Broncologia, Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

foram enviados ao Sector de Broncologia do Departamento de Pneumologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia ou ao Laboratório de Endoscopia do Serviço de Pneumologia do Hospital de S. João, após realização de história clínica, exame físico, exploração funcional respiratória, telerradiografia pulmonar e exames complementares de diagnóstico relevantes. Quando da realização da LBA nenhum doente estava sob efeito de terapêutica imunomoduladora.

Diagnósticos: Neste estudo, o diagnóstico de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) recaiu num quadro clínico caracterizado por um síndrome restrictivo, infiltrados intersticiais difusos e história clínica compatível, na ausência de risco ocupacional, com uma biópsia pulmonar demonstrando fibrose e/ou LBA traduzindo alveolite inflamatória. Se o quadro anterior estivesse associado a algum risco ocupacional era considerado, para efeitos de diagnóstico, como Fibrose Pulmonar Difusa, dada a impossibilidade de uma caracterização etiopatogénica mais precisa pelos dados disponíveis. Os diagnósticos de Sarcoidose, Pneumonite de Hipersensibilidade, Síndrome Pulmonar Eosinofílico e Asma foram baseados nos critérios habituais (12).

Lavagem Broncoalveolar: A LBA, bem como o seu processamento, foi realizada segundo as recomendações do European Society of Pneumology Task Group on BAL (11). Os exames broncofibroscópicos foram realizados com os doentes em jejum, com pré-medicação atropínica (0,5 mg IV) e após anestesia local com lidocaína a 2%. Todos receberam durante o exame, oxigénio por cateter nasal (2L/min.) e lidocaína a 2% por via endoscópica numa dose total sempre inferior a 400 mg. A LBA foi realizada a nível de um dos subsegmentos do lobo médio ou língula, utilizando 4X50 ml de soro fisiológico tampão a 37°C, aspirando suavemente o líquido após cada instilação. O líquido recuperado foi mantido a 4°C e transportado de imediato ao laboratório. As 3 últimas amostras recuperadas foram misturadas e avaliada a celularidade total (câmara de Neubauer), viabilidade (exclusão do azul de tripano) e contagem diferencial em preparações de citocentrífuga (Wright-Giemsa).

RESULTADOS

Os dados da avaliação clínica dos doentes estão resumidos no **Quadro 1**. De acordo com os critérios

N. ^o Casos	Idade	Sexo	Tabagismo	Risco Ocupacional	Apresentação Clínica (tempo de evolução)	Rx Tórax	Espirometria (1)	DLCO %	PaO ₂	Lavagem Bronco- Alveolar (2)	Diagnóstico Final (3)
1	44	M	--	--	Dispneia (10 anos)	Pulmão "em favo"	R	30	51	N + E	FPI
2	40	M	20 UMA	--	Dispneia + Pieira (2 anos)	Reticulonodular	R	75	63	L + E	FPI
3	10	F	--	--	Dispneia + Tosse Seca (< 1 ano)	Reticulomicro nodular	R	75	78	L + N + E	FPI
4	44	F	--	--	Dispneia (2 anos)	Reticular (bases)	R	N. R.	67	L + N + E	FPI
5	72	F	--	--	Artrite Reumatóide (< 1 ano)	Reticular (bases)	N	39	54	N + E	FPI
6	68	M	--	--	Dispneia (20 anos)	Reticulomicro nodular	R	N. R.	N. R.	L + N + E	FPI
7	46	F	--	--	Dispneia (3 anos)	Reticular	R/O	69	80	L + N + E	FPI
8	49	M	20 UMA	--	Dispneia + Pieira (2 anos)	Sequelas TP, Reticulonodular	R	80	79	E	FPD
9	54	M	--	Pombos	Dispneia (5 anos)	Reticular	R	42	51	N + E	FPD
10	36	F	--	Cortiça	Dispneia + Tosse Seca (6 anos)	Pulmão "em favo"	R	46	71	N + E	FPD
11	55	M	40 UMA	Cimento	Dispneia + Pieira (4 meses)	Reticular	R	50	53	L + E	FPD
12	28	M	10 UMA	--	Dispneia (6 meses)	Sarcoidose Tipo II	N	48	86	L + E	Sarcoidose
13	33	M	--	Cortiça	Dispneia + Pieira (6 meses)	Normal	N	124	84	L + N + E	PH
14	37	M	--	Isocianatos	Dispneia + Hipertermia (1 ano)	Reticular	N	83	95	L + E	PH
15	37	M	--	Cortiça	Dispneia + Pieira (4 anos)	Reticular	N	98	90	L + E	Asma
16	60	F	--	--	Dispneia Progressiva pós clomipramina (1 semana)	Opacidades Difusas	R	43	65	E	SPE
17	15	M	--	--	Dispneia + Astenia Hipertermia (2 meses)	Consolidação	N	88	88	N + E	SPE Churg-Strauss

ABREVIATURAS: (1) R - Síndrome restrictivo; O - Síndrome Obstrutiva; N - Normal

(2) N - Alveolite Neutrofílica; E - Alveolite Eosinofílica; L - Alveolite Linfocítica

(3) FPI - Fibrose Pulmonar Idiopática; FPD - Fibrose Pulmonar Difusa; PH - Pneumonite de Hipersensibilidade; SPE - Síndrome Pulmonar Eosinofílico;

NR - Não Realizado; UMA - Unidades Maço/Ano

QUADRO I - Dados Clínicos dos doentes estudados

N. ^o Caso	Volume Recuperado (%)	Celularidade Total		Macrófagos Alveolares		Linfócitos		Neutrófilos		Eosinófilos	
		X 10 ⁶	X 10 ⁵ ml ⁻¹	%	X 10 ⁴ ml ⁻¹	%	X 10 ⁴ ml ⁻¹	%	X 10 ⁴ ml ⁻¹	%	X 10 ⁴ ml ⁻¹
1	33,5	37,4	6,8	64,4	43,8	14,4	9,8	5,6	3,8	15,6	10,6
2	41,0	22,8	3,3	24,6	8,0	28,6	9,3	2,0	0,7	44,8	14,6
3	53,0	15,7	8,3	24,2	20,0	47,0	38,8	20,0	16,5	7,4	6,1
4	35,0	15,8	2,9	24,4	7,0	51,6	14,3	10,2	2,9	12,6	3,6
5	37,3	17,1	4,5	30,3	13,6	11,4	5,1	47,7	21,5	10,6	4,8
6	68,5	93,0	7,8	38,8	30,0	28,5	22,1	20,5	15,9	12,2	9,5
7	64,3	53,0	5,0	56,0	28,0	18,6	9,3	18,8	9,4	6,4	3,2
8	67,0	63,8	5,7	89,4	51,0	4,4	2,5	1,8	1,0	4,2	2,4
9	39,0	3,4	0,7	54,7	3,8	0,2	0,01	39,6	2,8	5,3	0,4
10	82,0	68,0	5,0	77,7	38,9	6,4	3,2	9,4	4,7	6,4	3,2
11	39,0	25,6	4,0	13,0	5,2	60,3	24,1	3,0	1,2	22,5	9,0
12	38,5	34,7	4,8	52,5	25,0	42,6	20,2	0,2	0,1	4,7	2,2
13	54,5	104,0	11,3	17,0	19,2	70,4	80,0	7,8	8,8	4,4	5,0
14	71,5	166,0	13,5	43,5	58,7	50,0	67,5	1,0	1,4	5,0	6,8
15	61,8	5,3	0,5	74,8	3,7	16,0	0,8	1,4	0,1	7,8	3,9
16	21,0	34,2	15,9	10,0	15,9	2,2	3,5	0,2	0,3	86,9	138,2
17	40,6	140,9	31,3	18,2	57,0	1,8	5,6	3,2	10,0	76,2	238,5

QUADRO 2 - Resultados das lavagens broncoalveolares com eosinofilia superior a 4%.

referidos dividimos a população em 4 grupos diagnósticos: Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI n=7), Fibrose Pulmonar Difusa (FPD n=4), Síndrome Pulmonar Eosinofílico (SPE n=2) e outras patologias (OP n=4, 1 Sarcoidose, 2 Pneumonites de Hipersensibilidade e 1 Asma Brônquica).

Os 17 doentes analisados, tinham uma média de idade de $42,8 \pm 16,6$ anos, sendo 6 do sexo feminino e 11 do sexo masculino, e 4 eram fumadores. O tempo médio de evolução da doença era de $3,4 \pm 1,2$ anos ($x \pm SEM$) e 6 doentes tinham risco ocupacional.

Todos os doentes apresentavam alterações na telerradiografia do tórax, com diferentes padrões de acordo com a patologia subjacente, excepto o caso 13, com exposição na indústria da cortiça, que apresentava radiografia normal. As provas funcionais respiratórias estavam alteradas em 11 casos (65%), todos com defeito restrictivo. Havia diminuição da difusão de CO em 10 dos 15 doentes estudados (67%) e hipoxemia em repouso em 60% (9 em 15).

Na maioria dos casos (15 em 17) a LBA revelou, para além da existência de uma alveolite eosinofílica, um aumento concomitante de linfócitos e/ou neutrófilos. Havia eosinofilia periférica ($> 500/\text{mm}^3$) em apenas 3 doentes, simultaneamente os casos com maior eosinofilia da LBA (casos 2, 16, 17). Os dados da LBA (Quadro 2 e 3) mostraram um aumento da celularidade total em 11 casos, apresentando 9 doentes uma recuperação do volume instilado inferior a 50%.

Dentro da patologia pulmonar intersticial, e excluindo os Síndromes Pulmonares Eosinofílicos, encontramos uma correlação inversa estatisticamente significativa entre o tempo de evolução da doença e a deterioração nas provas funcionais respiratórias (CVF% $r=-0,649$, VEMS% $r=-0,6912$, DLCO% $r=-0,521$; $p<0,05$). Do mesmo modo, o tempo de evolução, correlacionou-se directamente com

Diagnóstico	Macrófagos %	Linfócitos %	Neutrófilos %	Eosinófilos %
FPI (n = 7)	$37,5 \pm 6,2$	$28,6 \pm 5,9$	$17,8 \pm 5,7$	$15,7 \pm 5,0$
Outra Patologia Intersticial (n = 7)	$49,7 \pm 10,7$	$33,5 \pm 11,1$	$9,0 \pm 5,3$	$7,5 \pm 2,5$
Total (n = 17)	$41,0 \pm 6,0$	$26,7 \pm 5,5$	$11,3 \pm 3,4$	$19,6 \pm 6,2$

QUADRO 3 - Valores dos constituintes celulares da lavagem broncoalveolar em 17 casos com eosinofilia (média aritmética e erro padrão da média)

a percentagem de macrófagos na LBA e inversamente com a de linfócitos (Mac% $r=0,561$, Linf% $r= -0,605$; $p<0,05$).

Apesar de em qualquer dos grupos considerados se encontrar uma correlação directa significativa entre a PaO_2 em repouso e a celularidade total da LBA, das células inflamatórias nele presentes a percentagem de neutrófilos correlacionou-se directamente com a gravidade da hipoxemia em repouso, o mesmo acontecendo com a percentagem de eosinófilos nos doentes com patologia do interstício (Fig. 1). Neste mesmo grupo, os doentes com FPI apresentaram valores relativos de eosinófilos e um número absoluto de neutrófilos e eosinófilos significativamente mais elevado do que os restantes doentes: eosinófilos (média geométrica e desvio padrão) FPI = $12,9 \pm 2,2$ versus $6,1 \pm 1,8\%$, $p<0,05$; neutrófilos FPI = $10,1 \pm 8,0$ versus $2,9 \pm 3,0 \times 10^4 \text{ ml}^{-1}$, $p<0,05$; eosinófilos FPI = $7,5 \pm 4,2$ versus $4,1 \pm 3,0 \times 10^4 \text{ ml}^{-1}$, $p = 0,056$. Nos doentes com Fibrose Pulmonar (FPI + FPD)

e eosinofilia na LBA encontrou-se uma correlação positiva entre a CVF (% do teórico) e o número absoluto de neutrófilos na LBA ($r=0,617$; $p<0,05$).

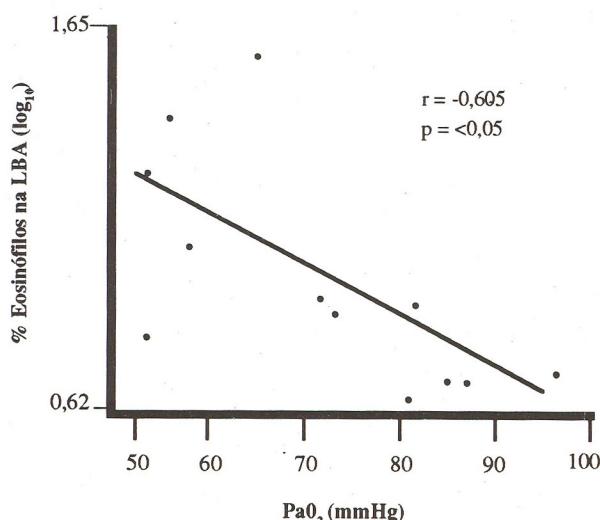


FIG. 1 - Correlação das contagens de eosinófilos na lavagem broncoalveolar com a PaO₂ em repouso, em 12 doentes com patologia pulmonar intersticial.

DISCUSSÃO

A presença de eosinofilia na LBA traduz habitualmente uma patologia subjacente dado que raramente se observa no indivíduo normal (8). No nosso estudo incluímos os doentes com eosinofilia igual ou superior a 4%, valor que ultrapassa os limites de confiança de 95% da população normal em séries de referência publicadas (9, 11).

Em 235 amostras consecutivas de LBA de doentes investigados por suspeita de patologia do interstício pulmonar encontramos eosinofilia em 7,2%. Numa larga série recentemente publicada (7) Allen e col.⁵ encontraram eosinofilia superior a 5% em 4,5% de todos as LBA realizadas e em 10% dos doentes com patologia do interstício. Na nossa casuística a FPI foi igualmente a entidade mais representada, estando as eosinofilias mais significativas - 87 e 76% - associadas a Síndromes Pulmonares Eosinofílicos (*casos 16 e 17*).

Os sete doentes com FPI apresentaram a alveolite mista característica (9, 12, 13), neutrofílica e eosinofílica (6/7 casos, Quadro II), quatro deles também com linfocitose da LBA. O único caso sem neutrófilia, simultaneamente o que tinha maior número de eosinófilos (*caso 2*), teve o diagnóstico comprovado pela biópsia pulmonar. Dos quatro doentes incluídos no grupo de FPD, dois (*casos 9 e 10*) apresentaram um quadro clínico, radiológico, funcional e na LBA indistinguível da FPI; a exposição ocupacional a poeiras orgânicas levou à sua inclusão noutro grupo. Do mesmo modo, o *caso 11*, com uma insuficiência respiratória de rápida evolução, apresentava história de exposição a

poeiras de cimento. O *caso 8*, um fumador com sequelas de tuberculose pulmonar, apresentou uma discreta alveolite eosinofílica.

Ostrês restantes casos de patologia pulmonar intersticial correspondiam a uma sarcoidose (*caso 12*) e a duas peneumonites de hipersensibilidade: uma por isocianatos (14) e uma suberose. O *caso 16*, investigado por queixas respiratórias relacionadas com a exposição na indústria da cortiça, apresentou um quadro compatível com o diagnóstico de asma brônquica. Por fim, os dois doentes com eosinofilia mais intensa correspondiam a dois SPE (2,5): uma vasculite de Churg-Strauss e uma forma rara de pneumonia eosinofílica aguda medicamentosa, imputável à clomipramina (15), ainda não descrita na literatura internacional (16).

Apoiando o significado patológico da eosinofilia na LBA, a maioria dos casos evidenciava alterações na telerradiografia do tórax e na exploração funcional respiratória (Quadro I). De acordo com um envolvimento preferencial do interstício pulmonar encontramos um predomínio de síndromes ventilatórios restrictivos (11/17) e, na maioria, diminuição da difusão de CO (10/13) e hipoxemia em repouso (9/15).

Apesar da heterogeneidade aparente neste grupo, de um modo global o tempo de evolução correlacionou-se directamente com a deterioração funcional respiratória (CVF, VEMS e DLCO) e inversamente com a percentagem de linfócitos na LBA, i. e., quanto maior o tempo de evolução menor o componente linfocítico da alveolite encontrada.

A correlação encontrada entre a PaO₂ em repouso e a celularidade da LBA, aparentemente contraditória e de difícil valorização, poderá traduzir que a "carga" inflamatória do interstício pulmonar (e logo a celularidade da LBA) diminui à medida que o seu compromisso funcional se acentua. Genericamente a PaO₂ em repouso não é considerada um parâmetro muito sensível na detecção da gravidade morfológica e funcional da fibrose pulmonar intersticial embora a sua diminuição traduza um sinal de mau prognóstico na FPI (17).

No entanto, no nosso grupo de doentes com eosinofilia da LBA e sinais de envolvimento do interstício pulmonar, o número relativo de eosinófilos e de neutrófilos na LBA correlaciona-se significativamente com a gravidade da hipoxemia (Figura 1) o que, possivelmente, representa a sua reconhecida patogenicidade nestas situações (13, 18, 19). No nosso estudo o subgrupo com FPI apresentou valores médios de neutrófilos e eosinófilos significativamente mais elevados do que os restantes doentes com patologia pulmonar intersticial, o que, de facto, caracteriza esta entidade (7, 13, 18).

A importância relativa destes dois tipos celulares - neutrófilos e eosinófilos - na lesão do interstício pulmonar, é difícil de estabelecer. Ambas são células potencialmente agressoras do parênquima pulmonar (19, 20, 21), respon-

dendo a um mesmo grupo de estímulos quimiotácticos que podem ser gerados no pulmão: PAF, leucotrieno B4, C5a e factores quimiotácticos dos mastócitos (1, 22, 23). Dados recentes apontam também para um controle da diferenciação e activação de ambas as células por citoquinas produzidas por linfócitos T (23-27).

Na nossa série verificámos, no grupo de doentes com fibrose pulmonar idiopática ou difusa (FPI + FPD), uma correlação positiva entre a CVF e o número absoluto de neutrófilos, sugerindo que a infiltração neutrofílica alveolar diminui à medida que o compromisso funcional se acentua.

Dados clínicos obtidos pelo seguimento de doentes com FPI, publicados por Turner-Warwick e Haslam (7, 18, 28), têm demonstrado que o aumento de linfócitos na LBA se associa a uma resposta aos corticosteróides e a melhor prognóstico, enquanto que o aumento de granulócitos sem linfocitose se acompanha de má resposta terapêutica: a eosinofilia parece associar-se a pior evolução e à necessidade de terapêutica com ciclofosfamida (18, 28). No entanto, apesar da observação de que os doentes que não melhoraram mantêm habitualmente elevação dos granulócitos na LBA, muitos deles não apresentam deterioração clínica significativa (28, 29). Por outro lado, a histopatologia da FPI demonstra um predomínio franco de linfócitos (células T) no interstício, favorecendo a hipótese de que a chamada de neutrófilos e eosinófilos ao espaço intra-alveolar é mais uma consequência do que a causa do processo inflamatório intersticial (20, 29). De acordo com esta hipótese os modelos experimentais da fibrose pulmonar pela bleomicina têm demonstrado que é a depleção de linfócitos, e não a de neutrófilos, que protege os animais da evolução para a fibrose (29).

Outros dados apontam para a contribuição dos eosinófilos na patogenia da FPI, a patologia do interstício mais frequentemente associada a eosinofilia alveolar (7, 13). Per Venge e col.^s (6) encontraram uma correlação da eosinofilia e dos níveis de ECP do LBA com a redução da DLCO. Em doentes não tratados estão descritas alterações da composição dos fosfolipídeos do surfactante pulmonar, possivelmente traduzindo lesão dos pneumócitos tipo II, que revertem com o tratamento imunossupressor (18). Sabe-se não só que os eosinófilos e os seus mediadores são lesivos para os pneumócitos tipo II (21) mas também que o tratamento imunossupressor (26) diminui a produção de interleucina 5 por linfócitos T, uma citoquina que influencia a diferenciação eosinofílica e, provavelmente, responsável pela sua activação e sobrevida extravascular (27).

Nos Síndromes Pulmonares Eosinofílicos têm sido também identificados sinais de activação dos eosinófilos (30). Curiosamente, os dois casos da nossa série apresentaram hiperrreactividade brônquica inespecífica, com provas de metacolina positivas que diminuiram significativamente após a regressão do infiltrado eosinofílico (*caso 16* de PC20=0,75 para >8 mg/dl; *caso 17* de

PC20=0,06 para 0,6 mg/dl), o que sugere que estas células poderão ser determinantes da inflamação brônquica e alveolar que acompanha o seu recrutamento ao pulmão.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração dos Drs. Eurico Maia e Carmen Lisboa no processamento das LBA e de todos os Colegas que nos permitiram estudar os seus doentes. O Dr. Luís Delgado é bolseiro do Instituto Nacional de Investigação Científica (27343).

BIBLIOGRAFIA

- Leiferman KM: A current perspective on the role of eosinophils in dermatologic diseases. *J Am Ac Dermatol* 24 (6 Pt 2): 1101-12, 1991.
- Enright T, Chua S, Lim DT: Pulmonary Eosinophilic Syndromes. *Ann Allergy* 62: 277-83, 1989.
- Gleich GJ: The eosinophil and bronchial asthma: current understanding. *J Allergy Clin Immunol* 85 (2): 422-35, 1990.
- Foresi A, Pesci A, Olivieri D: Inflammatory markers in bronchoalveolar asthma during remission. *Chest* 98 (3): 528-35, 1990.
- Fink JN, deShazo R: Immunologic aspects of granulomatous and interstitial lung diseases. *JAMA* 258 (2): 2938-44, 1987.
- Hallgren R, Bjermer L, Lundgren R, Venge P: The eosinophil component of alveolitis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 139: 373-7, 1989.
- Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M: Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. Relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 124: 1-8, 1981.
- Daniel C, Israel-Biet D, Costabel U, Rossi GA, Wallaert B: The clinical role of BAL in eosinophilic lung diseases. Klech H, Hutter C eds. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur Respir J* 3: 950, 1990.
- The BAL Cooperative Group Steering Committee: Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, Idiopathic Pulmonary Fibrosis and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis* 141 (5 Pt 2): S169-201, 1990.
- Daniel RP: Bronchoalveolar lavage. Daniel RP ed. Immunology and Immunologic Diseases of the Lung. Blackwell Scientific Publications 14 (Pt 2): 303-18, 1988.
- Klech H, Pohl W eds: Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur Respir J* 2: 561-85, 1989.
- Daniel RP ed: Immunology and Immunologic Diseases of the lung. Blackwell Scientific Publications III: 293-678, 1988.
- Haslam PL, Poulter LW, Rossi GA, Bauer W, De Rose V, Eckert H, Olivieri D, Teschler H: The clinical role of BAL in idiopathic pulmonary fibrosis. Klech H, Hutter C eds. Clinical guidelines and indication for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur Respir J* 3: 940-2, 1990.
- Delgado L, Lopes I, Pestana AI, Sapage JM, Fleming Torrinha: Hypersensitivity pneumonitis to hexamethylene diisocyanate. *Sarcoidosis* 6 (Sup 1): 87 (abstract), 1989.
- Sá JP, Conde M, Gonzalez C, Gomes L, Delgado L, Paiva JA, Martins T, Baptista F: Síndrome pulmonar eosinofílico. Casos clínicos do 23º Curso de Pneumologia para pós graduados II: 182-4, 1990.
- Akoun GM, Cadrel JL, Miller BJ, D'Orto MPF, Mayaud CM: Bronchoalveolar lavage cell data in 19 patients with drug-associated pneumonitis (except amiodarone). *Chest* 99 (1): 98-104, 1991.
- Jackson LK, Fulmer JD: Structural - functional features of the interstitial lung diseases. Fishman AP ed. Pulmonary Diseases and Disorders. Mac Graw Hill Book Company 2nd Ed, vol 49: 739-54, 1988.

18. Haslam P: Cryptogenic fibrosing alveolitis: pathogenetic mechanisms and therapeutic approaches. Bronchoalveolar lavage: new insights in research and clinical application. Workshop Report. *Eur Respir J* 3: 355-7, 1990.
19. Johnson KJ, Ward PA: Mechanisms of acute and chronic immune inflammatory responses in the lung. Daniel RP ed. Immunology and Immunologic Diseases of the lung. Blackwell Scientific Publications 11: 293-678, 1988.
20. Dubois RM: Recent advances in the immunology of interstitial lung disease. *Clinical and Exp Allergy* 21: 9-16, 1991.
21. Ayars GH, Altman LC, Gleich GJ, Loegering DA, Baker CB: Eosinophil and eosinophil granule-mediated pneumocyte injury. *J Allergy Clin Immunol* 76: 595-604, 1985.
22. Miyagawa H, Nabe M, Hopp RJ, Agrawal DK, Bewtra AK, Townley RG: Elevation of neutrophil chemotactic activity in the human serum and the decreased number of neutrophils after Platelet-Activating Factor inhalation. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 92: 199-202, 1990.
23. Campbell PA: The neutrophil, a professional killer of bacteria may be controlled by T cells. *Clin Exp Immunol* 70: 141-3, 1990.
24. Appleberg R, Silva MT: T cell-dependent chronic neutrophilia during mycobacterial infections. *Clin Exp Immunol* 78: 478, 1989.
25. Frew AJ, Kay AB: Eosinophils and T-lymphocytes in late-phase allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 85 (3): 533-9, 1990.
26. Raghavachar A, Fleischer S, Frickhofen N, Heimpel H, Fleisch B: T lymphocyte control of human eosinophilic granulopoiesis. Clonal analysis in an Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. *J Immunol* 139: 3753-8, 1987.
27. Owen WF: Cytokine regulation of eosinophil inflammatory disease. *ACI News* 3 (3): 85-9, 1991.
28. Turner-Warwick M, Haslam PL: The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 135: 26-34, 1987.
29. Turner-Warwick M, Haslam PL: The immunology of Cryptogenic Fibrosing Alveolitis (Idiopathic Pulmonary Fibrosis). Daniel RP ed. Immunology and Immunologic Diseases of the Lung. Blackwell Scientific Publications 19: 377-395, 1988.
30. Prin L, Capron M, Gosset P, Wallaert B, Kusnierz JP, Blettry O, Tonnel AB, Capron A: Eosinophilic lung disease: Immunological studies of blood and alveolar eosinophils. *Clin Exp Immunol* 63: 249-57, 1986.

Regulamento do Prémio Thomé Villar- - Boehringer Ingelheim

1. A S.P.P.R. atribui, todos os anos, dois Prémios Thomé Villar-Boehringer Ingelheim, nos valores de 350.000\$00 e 150.000\$00, oferecidos pela Firma Boehringer Ingelheim. Os valores dos Prémios podem ser alterados segundo acordo entre a S.P.P.R. e a Boehringer Ingelheim.
2. A instituição destes Prémios tem, como finalidade, premiar Trabalhos de Investigação Científica no âmbito da Pneumologia e incentivar a qualidade das apresentações feitas em Sessões Públicas da S.P.P.R.
3. Para a sua atribuição consideram-se duas Secções: A e B.
4. A Secção A destina-se aos trabalhos originais e inéditos de Investigação Pneumológica entregues na Sede da Sociedade durante o ano civil a que se refere o Prémio e aos trabalhos originais, desse foro, publicados ou aceites para publicação, nesse caso, nos Arquivos da S.P.P.R.
 § Único - Ao melhor trabalho será atribuído um Prémio de 350.000\$00.
5. A Secção B é destinada a premiar o melhor trabalho original apresentado durante o ano civil a que se refere o Prémio, sob qualquer forma, em qualquer tipo de Reunião Científica promovida pela Sociedade (Sessões, Jornadas, Congressos, etc.)
 § 1º - O valor deste Prémio é de 150.000\$00.
- § 2º - Serão considerados todos os trabalhos em que os Autores declararam, por qualquer forma, desejarem a ele concorrer, obrigando-se a cumprir o disposto no artigo 7º.
6. Podem concorrer quaisquer Sócios da S.P.P.R., isoladamente ou em colaboração.
 § Único - No caso de se tratar de colaboração é suficiente que seja Sócio o co-autor que encabeçar ou apresentar o trabalho.
7. Os trabalhos referentes às Secções A e B deverão ser entregues na Sede da S.P.P.R. até 31 de Dezembro de cada ano, em 4 exemplares dactilografados a dois espaços, excepto os publicados nos Arquivos da S.P.P.R.
8. O Júri do Prémio é formado por três Sócios Efectivos da Sociedade, para o efeito designados pela Direcção.
 § 1º - O Júri deverá ser nomeado pela Direcção da S.P.P.R. durante o mês de Janeiro do ano a que se refere o Prémio.
 § 2º - Os membros do Júri não podem candidatar-se aos Prémios.
 § 3º - As deliberações do Júri, unânimes ou por maioria, devem ser lavradas em acta pelo seu membro mais novo, assinadas por todos e enviadas até ao dia 31 de Janeiro do ano seguinte à Direcção da S.P.P.R..
 § 4º - Não há recurso das decisões do Júri.
9. Os Prémios serão entregues em Sessão Pública da S.P.P.R., previamente anunciada.
10. No caso de não atribuição de qualquer dos Prémios pelo Júri, competirá à Direcção da S.P.P.R. decidir sobre o destino das respectivas importâncias.
11. A Direcção da S.P.P.R. decidirá sobre todos os casos omissos.