

# DOENÇA GRANULOMATOSA SISTÊMICA, DE TIPO SARCOIDE, CAUSADA PELA INALAÇÃO DE DIÓXIDO DE TITÂNIO. Estudo Anátomo-Clínico e Experimental

J. CORTEZ PIMENTEL

Instituto de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Lisboa. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

## RESUMO

Relatam-se quatro casos que, segundo se crê, mostram que a inalação da poeira de dióxido de titânio, com que se contacta em variadas actividades profissionais, pode causar lesões granulomatosas epitelioides de tipo sarcoide no pulmão – que eventualmente conduzem à insuficiência respiratória e à morte – no fígado e em gânglios do hilo pulmonar. O diagnóstico desta situação, que num dos casos revestiu o aspecto duma sarcoidose, faz-se conhecendo os antecedentes profissionais do doente e detectando o metal, em cortes histológicos, no interior dos granulomas, por intermédio do método histoquímico da morina e químico do ácido cromotrópico, preconizados para identificação do titânio, o último dos quais se adaptou à química tecidual. As lesões, cuja relação com o óxido de titânio se comprovou também pelo método da espectrofotometria de absorção atómica, foram reproduzidas experimentalmente em cobaios. Chama-se a atenção para o facto de que a acção patogénica do titânio pode não se limitar ao seu dióxido e que este metal tem uma larga aplicação actual, nomeadamente como material de implante e prótese, na fabricação de vários tipos de cerâmica de qualidade e nas indústrias têxtil, aeroespacial e de aeronáutica.

## SUMMARY

Systemic granulomatous disease, sarcoid type, caused by the inhalation of titanium dioxide. Anatomico-clinical and experimental study

Epithelioid granulomas, sarcoid type, are reported in four workers exposed to the inhalation of titanium dioxide dust. The granulomas were observed in the lungs, associated with respiratory insufficiency leading to death, in the hilum lymph nodes and liver. Diagnosis was done after a search of the occupational background of the patients followed by chemical and histochemical identification of the inhaled dusts within the lesions (morin and chromotropic acid methods and atomic absorption spectrophotometry) and experimental production of the disease in guinea-pigs. The harmful effects of titanium are not restricted to its dioxide, or to the inhalatory route. Different types of ceramic used in human implants and prostheses and the textile and aerospace industries use titanium.

## INTRODUÇÃO

O titânio é um elemento químico cujo composto mais importante do ponto de vista industrial é o dióxido de titânio o qual, dada a sua extrema brancura e elevado índice de refração tem larga utilização, nomeadamente como pigmento no fabrico de tintas, lacas, papel, borracha, cosméticos, materiais de implante e prótese e indústrias têxtil, cerâmica, aeronáutica e aeroespacial. A forma cristalizada do dióxido, designada por rutilo, emprega-se, ainda, no fabrico de pedras artificiais que imitam o diamante<sup>1</sup>.

O dióxido de titânio é considerado como uma substância inerte ou de baixa toxicidade<sup>2-4</sup> que, quando inalado, poderá provocar eventualmente alterações funcionais respiratórias<sup>5</sup> e anatomopatológicas, com um padrão morfológico duma fibrose intersticial, inespecífica onde é detectada, a par de abundante pigmento preto, a presença do metal<sup>6</sup>. Alguns estudos experimentais realizados com a finalidade de averiguar a acção patogénica do dióxido de titânio tem sido pouco esclarecedores, dada a ausência, quase total, de alterações provocadas no pulmão das espécies animais utilizadas<sup>7-12</sup>.

Este trabalho constitui uma síntese de observações anatómico-clínicas e dum ensaio experimental efectuados com a finalidade de chamar a atenção para o facto de que a inalação da poeira de dióxido de titânio pode provocar lesões no pulmão e no fígado, caracterizadas pela formação de granulomas epitelioides de tipo sarcoide as quais conduzem, eventualmente, na localização pulmonar, a uma fibrose difusa e a uma insuficiência respi-

ratória. Esta afirmação baseia-se no estudo de 4 casos em que se demonstrou a presença de titânio, por métodos histquímicos, no interior de granulomas. Fundamenta-se, também nos resultados obtidos por espectrofotometria de absorção atómica e na reprodução experimental das lesões em cobaios.

## RELATO DE CASOS

**Caso 1.** Doente do sexo masculino, de 53 anos, empregado numa fábrica de papel durante 21 anos onde contactou diariamente com dióxido de titânio puro que manipulava como *aditivo*, adoeceu há cerca de 4 meses com dores torácicas vagas no hemitorax esquerdo, tosse, expectoração mucosa ou muco-purulenta e emagrecimento apreciável (7 kg). O exame físico detectou uma hepatomegalia de superfície lisa, consistência moderada e bordo regular, palpável três dedos abaixo do rebordo costal. As pesquisas de BK na expectoração foram negativas (exame directo, cultura e inoculação). Não havia alterações apreciáveis dos parâmetros laboratoriais. O exame radiológico do tórax evidenciou uma marcada acentuação do retículo nos dois campos pulmonares e uma micronodulação muito densa na base direita (fig. 1). As provas de função respiratória mostraram a existência de um síndrome ventilatório restritivo com discreto componente obstructivo, sem alterações dos gases no sangue e da transferência de CO. Foi feita uma biopsia pulmonar cirúrgica que evidenciou um granuloma de tipo sarcoide cujos focúsculos tinham numerosas células gigantes de tipo corpo estranho e, mais raramente, de tipo Langhans. (fig 2) As células epitelioides apresentavam com frequência aspecto claro e vacuolizado.

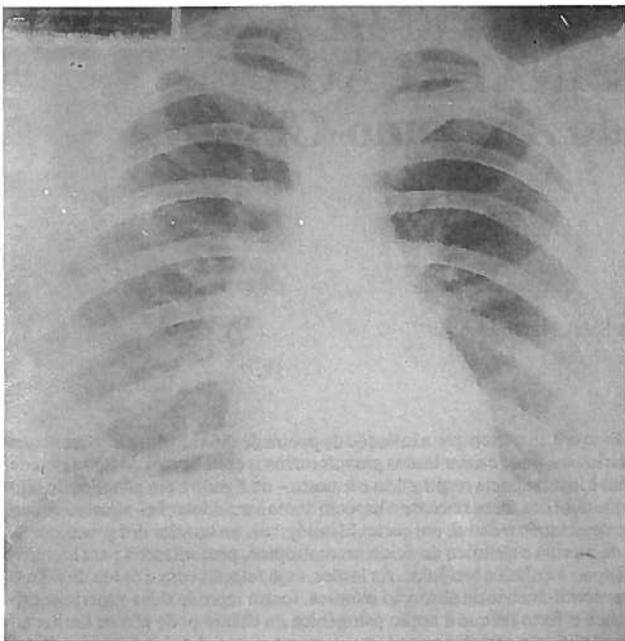


Fig. 1- Caso 1. Radiografia do tórax. Acentuação difusa do retículo pulmonar e micronodulação bilateral, mais marcada na parte inferior dos campos pulmonares. Hilos engorgitados.

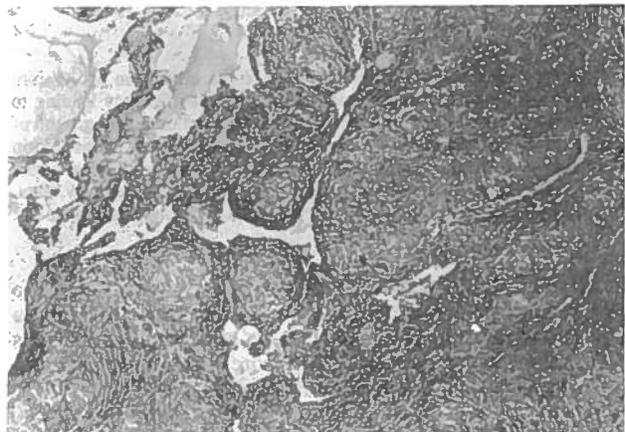


Fig. 2 - Caso 1. Biopsia pulmonar. Granuloma epitelióide de tipo sarcoide. H. E. X75.

O exame dum fragmento do fígado, colhido por biopsia percutânea mostrou um granuloma epitelióide de tipo sarcoide e uma hipertrofia e hiperplasia das células de Kupffer. (fig. 3)

**Caso 2.** Doente do sexo masculino, de 39 anos, fabricante de jóias artificiais desde os 18 anos, utilizando dióxido de titânio cristalizado, queixa-se de dispneia moderada. O exame radiológico do tórax evidenciou lesões bilaterais, de tipo micronodular. As provas de função respiratória revelaram um síndrome ventilatório restritivo e ausência de alterações da transferência de CO e dos gases no sangue. Uma biopsia transbrônquica permitiu caracterizar as lesões pulmonares como as dum granuloma de tipo sarcoide em que a maior parte dos folículos epitelióides continham células gigantes de tipo corpo estranho. As células epitelióides destas lesões apresentavam frequentemente, um citoplasma claro ou vacuolizado.

**Caso 3.** Doente do sexo masculino, de 36 anos, empregado numa fábrica de plásticos e com uma exposição diária a dióxido

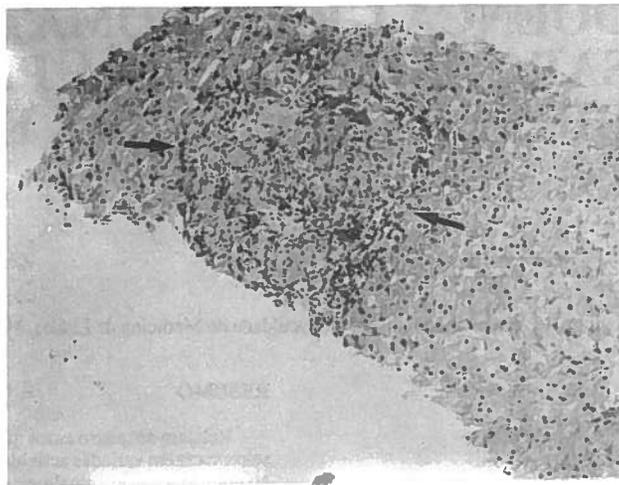


Fig. 3 - Caso 1. Biopsia hepática. Granuloma epitelióide de tipo sarcoide. H.E.x.

de titânio de cerca de 16 anos, refere que adoeceu há cerca de dois meses com um síndrome gripal. Ficou apirético mas continuou a ter astenia, tosse e expectoração mucosa e muco-purulenta e, por vezes, ligeiramente hemática. O exame radiológico do tórax mostrou a presença de volumosas adenopatias hilares bilaterais, simétricas e uma marcada acentuação do retículo pulmonar. A pesquisa de BK na expectoração foi negativa (exame directo e cultura). A prova tuberculínica a 10 U) e a reacção de Kveim-Siltzbach forneceram resultado negativo. Os valores da velocidade de sedimentação foram de 18/36 mm. Não se verificaram alterações do hemograma nem da electroforese das proteínas. O estudo da função respiratória revelou um síndrome ventilatório restritivo e ligeira diminuição da transferência alvéolo-capilar de CO. Não havia alterações dos gases no sangue. Efectuou-se uma biopsia transbrônquica dum gânglio do hilo pulmonar que mostrou existir um granuloma epitelióide de tipo sarcoide, com abundantes folículos centrados por células gigantes do tipo corpo estranho e algumas, raras, de tipo Langhans.

**Caso 4.** Doente do sexo masculino, 44 anos, trabalhando numa fábrica de lacas e vernizes, desde há 24 anos, e contactando diariamente dióxido de titânio, queixa-se que desde que teve um síndrome gripal ficou com dispneia (que se tem agravado progressivamente), expectoração muco-purulenta, grande astenia e marcado emagrecimento. Foi tratado com antibióticos de largo espectro, melhorando um pouco mas piorando decorrido algum tempo. Tinha-se, entretanto, detectado, uma hepatomegália de bordo regular, superfície lisa, palpável dois dedos abaixo do rebordo costal. Foi internado cerca de dois anos após as primeiras queixas por agravamento dos sintomas e aparecimento de sinais de insuficiência respiratória. Uma radiografia do tórax evidenciou engorgitamento hilar, lesões retículo-micronodulares nos 2/3 superiores dos campos pulmonares e acentuação difusa do retículo (fig. 4). O hemograma revelou uma leucocitose 11.000/m<sup>3</sup>; os valores da velocidade de sedimentação eram de 31/60 mm. Não havia alterações da função hepática. As provas de função respiratória mostraram existir um síndrome ventilatório restritivo, hipoxemia, hepercápnia moderada e diminuição acentuada transferência de CO. As queixas do doente e o quadro radiológico agravaram-se posteriormente, falecendo cerca de cinco anos e meio após o início das queixas. A autópsia mostrou que os pulmões tinham consistência rígida, semelhante à borracha, apresentavam uma cor vermelha acinzentada escura e, em algumas áreas, mostravam aspecto de «favo». As lesões eram as dum granuloma epitelióide de tipo sarcoide, em algumas áreas já em fase de avançada cicatrização dos folículos. O fígado encontrava-se aumentado de volume (33x24x14,2 cm) e pesava 265 gr.

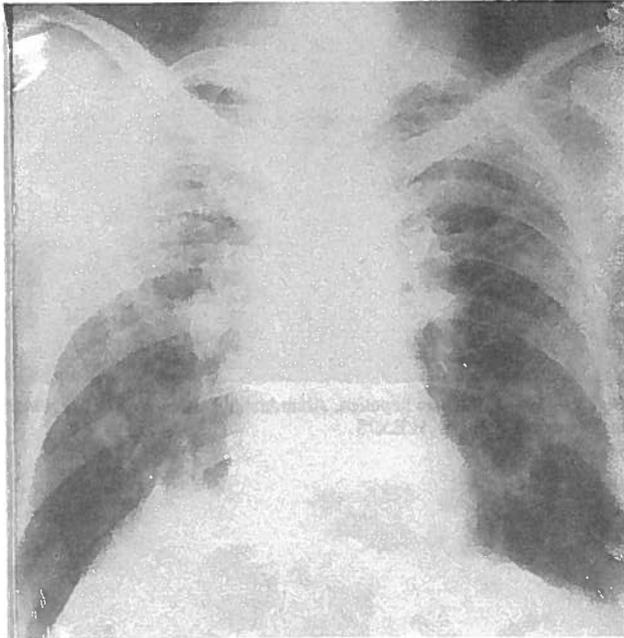


Fig. 4 - Caso 4. Radiografia do tórax. Engorgitamento hilar. Micronodulações bilaterais.

Não se observaram alterações macroscópicas. O exame microscópico mostrou a existência de alguns, raros, granulomas epitelioides de tipo sarcoide e uma marcada hipertrofia e hiperplasia das células de Kupffer.

#### MATERIAL E MÉTODOS

**Estudo da poeira existente no local de trabalho dos doentes e da poeira de dióxido de titânio** - As amostras foram examinadas em preparação a fresco, usando bálsamo do Canadá como veículo e em cortes de inclusão em parafina. A sua análise microscópica (convencional, polarização e contraste interferencial) foi complementada com dois métodos utilizados na caracterização química do titânio e adaptáveis à histoquímica: a) método da morina (cor castanha<sup>13</sup> e b) método do ácido cromotrópico (cor vermelha acastanhada<sup>14</sup>). Utilizou-se este último método de acordo com Alexéev, reduzindo previamente o ião  $Fe^{+++}$  a  $Fe^{++}$  pelo  $SuCl_2$  e efectuando a reacção do ácido cromotrópico com  $Ti^{+++}$  para maior sensibilidade, em meio quase neutro, pela presença do tampão  $CH_2CooH + CH_3CooNa^{14}$ .

**Estudo histológico do pulmão, fígado e gânglio linfático hilar dos doentes** - Utilizaram-se cortes de pulmão, fígado e gânglio linfático do hilo pulmonar após fixação em formalina neutra a 10%, usando o microscópio convencional, de polarização e de contraste interferencial. O material foi examinado sem coloração prévia e após coloração pela hematoxilina-eosina e, também, com os métodos histoquímicos atrás referidos. Usaram-se ainda, os métodos de Wilder, reorcina-fucsina de Weigert, Van Gieson, ácido periódico de Schiff, Ziehl-Neelsen, Von Kossa, metanamina-prata de Gomori. Efectuaram-se culturas para o bacilo da tuberculose em lesões de 3 dos 4 casos estudados. Procedeu-se à identificação e determinação da concentração de titânio em amostras do pulmão, fígado e gânglio linfático dos doentes e em testemunhas (25 fragmentos de pulmão com lesões de doenças granulomatosas de causa inalatória, 12 de fígado com granulomas epitelioides de tipo sarcoide, 4 de pulmão e fígado

normais e 25 de gânglio linfático hilar pulmonar com linfadenopatias bilaterais do hilo pulmonar interpretadas como uma sarcoidose torácica) por meio da espectrofotometria de absorção atômica. Utilizou-se neste estudo um espectotômetro de Perker-Elmer, mod. 56. Os casos atrás referidos serviram, também, de testemunha, na efectivação dos métodos da morina e do ácido cromotrópico.

**Experimentação animal** - Estudou-se o pulmão e o fígado de 22 cobaios expostos a poeira de dióxido de titânio. Os animais foram colocados em gaiolas mal ventiladas, administrando-se-lhe o dióxido por meio dum pulverizador na dose diária de 9 gr, repartida em fracções de 3 gr cada uma. Este modo de proceder proporcionou uma concentração com elevado número de partículas em suspensão. Três cobaios foram utilizados como testemunha; as experiências tiveram a duração de 360 dias. Efectuaram-se radiografias no início e no fim dos ensaios. Realizaram-se exames microscópicos do pulmão e do fígado em 11 animais sacrificados, após o termo das experiências (360 dias) e em 11 que morreram ou se sacrificaram sem sinais da doença com 32, 42, 51, 66, 77, 138, 139, 141, 145, 148, 321 dias de exposição. Utilizaram-se no estudo do pulmão e do fígado os mesmos métodos de coloração ensaiados na análise dos tecidos nos casos humanos. As experiências foram realizadas com grandes cuidados de higiene devido à acção irritante que o dióxido de titânio pode provocar na pele dos animais em estudo.

#### RESULTADOS

O exame histológico da poeira de dióxido de titânio mostrou que consistia em pequenas partículas de material cristalino, que formavam aglomerados de aspecto denso ou, mais frequentemente se apresentavam sob a forma de granulações finas ou grosseiras, arredondadas ou poligonais (fig. 5). Este material era birrefringente e corava-se de castanho ou castanho avermelhado, respectivamente nos métodos da morina e do ácido cromotrópico para o titânio.

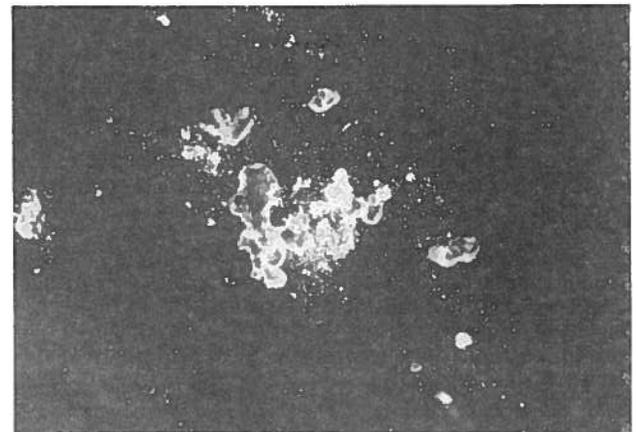


Fig. 5 - Aspecto birrefringente das partículas cristalinas que constituem o dióxido de titânio. Luz polarizada. H. E.x60.

O estudo da poeira recolhida no local de trabalho conduziu a resultados semelhantes.

As lesões pulmonares dos casos 1, 2, e 3 consistiram em granulomas epitelioides de tipo sarcoide, localizados, frequentemente nos septos interalveolares e no tecido conjuntivo peribronco-vascular, a maior parte dos quais continham células gigantes de corpo estranho ou, com maior raridade, de tipo Langhans. Tanto nas células gigantes como nas epitelioides reconheciam-se em luz polarizada, numerosas inclusões dum material birrefrin-

gente, constituído por partículas quer finas, quer mais grosseiras, de configuração arredondada, ovalar ou poligonal (fig. 6, 7) Os granulomas eram, frequentemente, rodeados por um infiltrado linfocitário e encontravam-se em parte, em cicatrização. Os septos interalveolares circunvizinhos não tinham alterações ou apresentavam-se espessados por uma infiltração linfocitária e, por vezes, por uma neoformação de fibras reticulares e, mais raramente, colagêneas. Este último processo correspondia, também, à cicatrização dos folículos epitelioides, sendo muito marcado no caso 4. Observaram-se também, abundantes acumulações de material birrefringente nos linfáticos peribronco-vasculares, sob a pleura visceral e em macrófagos intra-alveolares.

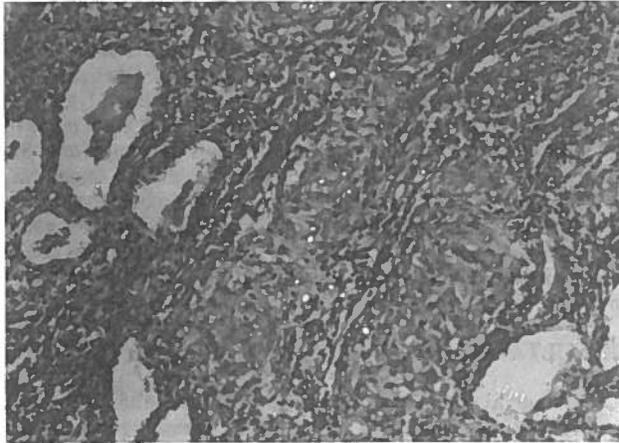


Fig. 6 – Caso 1. Pulmão. Abundantes inclusões birrefringentes em células epitelioides e gigantes dum granuloma. Luz polarizada. H.E.x75

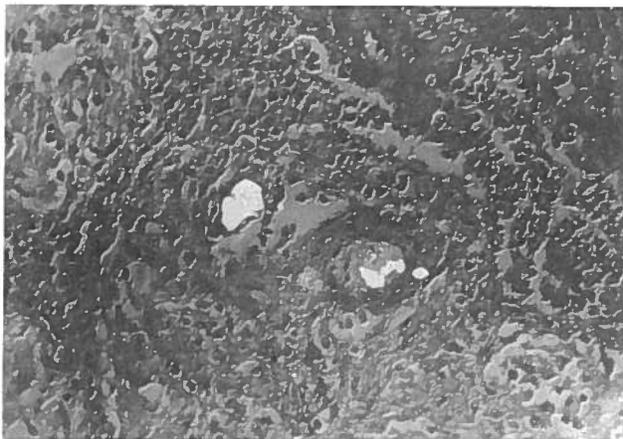


Fig. 7 – Caso 1. Pulmão. Pormenor duma inclusão birrefringente numa célula gigante de corpo estranho dum granuloma. Microscopia de contraste interferencial. H.E.x195.

O exame histológico do fígado foi efectuado nos casos 1 e 4. Na observação 1 verificou-se a presença de granulomas epitelioides de tipo sarcoide, sem células gigantes (fig. 8) e como inclusões birrefringentes nas células epitelioides, semelhantes às referidas no pulmão (fig. 9). O material birrefringente encontrava-se, também, em quantidades muito apreciáveis nas células de Kupffer que se apresentavam hipertrofiadas e hiperplasiadas e, ainda, em algumas, poucas, células histiocitárias dos espaços-porta e da cápsula do fígado. Não havia fibrose hepática. No caso 4, as lesões do fígado limitaram-se à presença de dois granulomas epitelioides de tipo sarcoide semelhantes aos referidos no caso 1 e, principalmente, à presença de inclusões de material birrefrin-

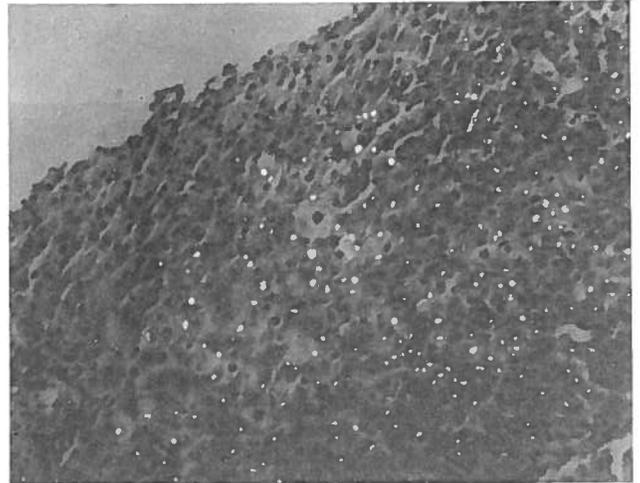


Fig. 8 – Caso 1. Biopsia hepática. Abundantes partículas birrefringentes em células de Kupffer. H.E.x75.

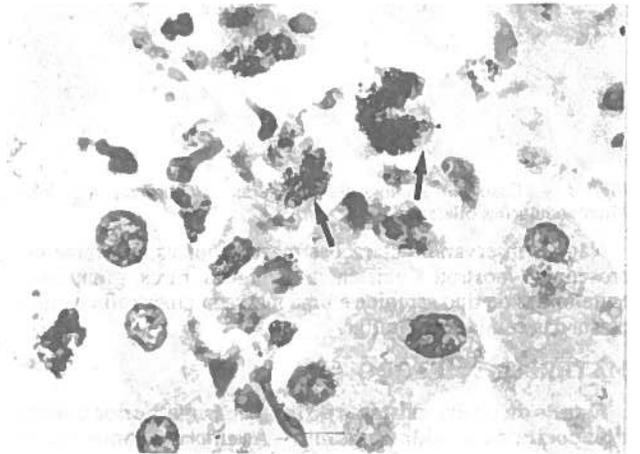


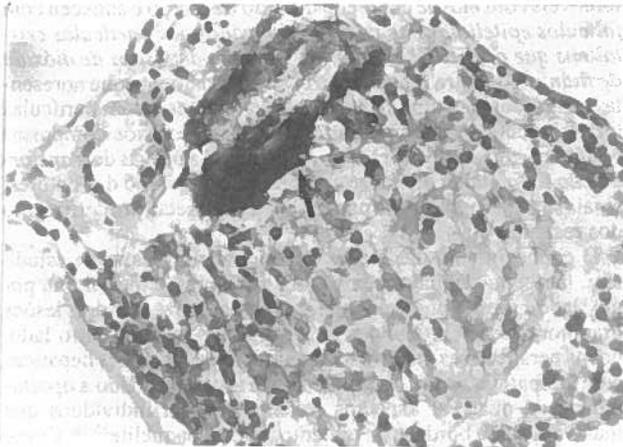
Fig. 9 – Biopsia hepática. Granuloma de tipo sarcoide cujas células epitelioides contêm numerosas inclusões, coradas de castanho avermelhado (a preto na fotografia), pelo método do ácido cromotrópico correspondente a titânio. x320.

gente em células de Kupffer que estavam tumefactas e, por vezes, se encontravam ligeiramente hiperplasiadas no exame com o microscópio convencional.

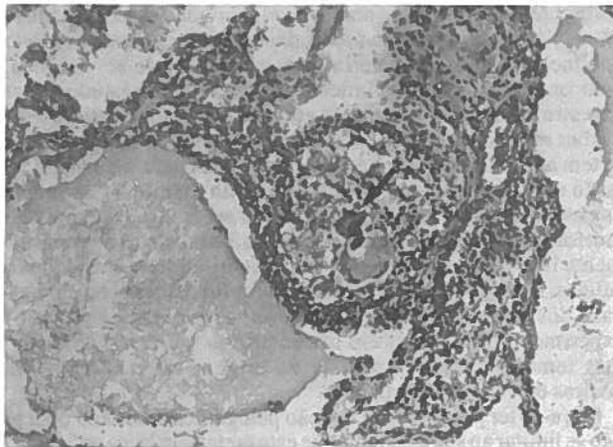
O exame do gânglio linfático do hilo pulmonar, observado no caso 3, evidenciou, também, a presença dum granuloma epitelioides de tipo sarcoide, com abundantes células gigantes de tipo corpo estranho e numerosas inclusões de material birrefringente, semelhantes às existentes nas lesões do pulmão e do fígado.

O material birrefringente identificado no interior dos granulomas pulmonares, hepáticos, do gânglio linfático do hilo pulmonar e, ainda, em células histiocitárias dos espaços-porta e da cápsula do fígado e em linfáticos pulmonares peribronco-vasculares e subpleurais corava-se intensamente de castanho, no método da morina e de vermelho acastanhado no de ácido cromotrópico (Fig. 9, 10, 11, 12). O teor de titânio determinado no pulmão foi de 48 mg/kg, (Caso 1), 30 mg/kg (Caso 2), 26 mg/kg (Caso 3), 47 mg/kg (Caso 4); no fígado de 13 mg/kg (Caso 1), e 8 mg/kg (Caso 4); e no gânglio linfático hilar (Caso 3) 12 mg/kg

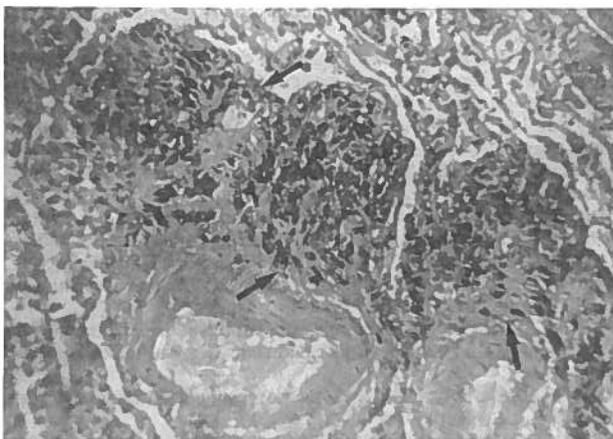
Não se observaram, no estudo experimental, quer sinais de doença quer aspectos radiológicos anormais em nenhum dos cobaias. As alterações macroscópicas foram moderadas e consistiram num espessamento difuso ou localizado no interstício,



**Fig. 10** – Caso 1. Pulmão. Granulomas de tipo sarcóide. Célula gigante de tipo corpo estranho contendo uma inclusão corada de castanho (a preto na fotografia) pelo método da morina para o titânio. x275.

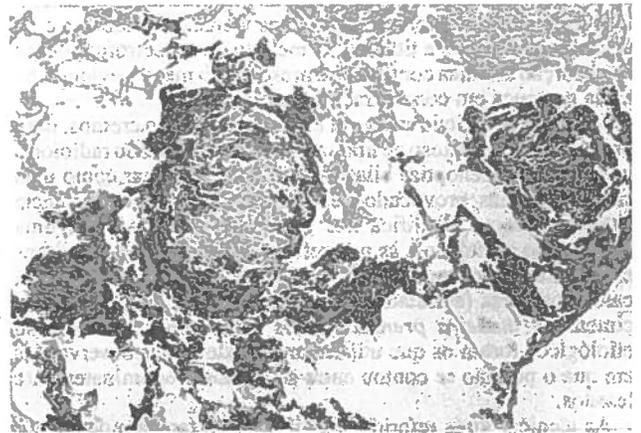


**Fig. 11** – Caso 4. Pulmão. Granuloma epitelióide de tipo sarcóide com aspecto claro e vacuolizado das células epitelióides. Uma célula gigante de tipo corpo estranho com uma inclusão no interior corada de castanho avermelhado (a preto na fotografia) pelo método do ácido cromotrópico para o titânio x60.



**Fig. 12** – Caso 4. Pulmão. Granulomas epitelióides de tipo sarcóide com abundantes inclusões de poeira de dióxido de titânio em células epitelióides, coradas de castanho avermelhado (a preto na fotografia) pelo método do ácido cromotrópico x350.

associado a pequenas áreas de enfisema. Em 6 cobaios expostos 360 dias à acção do dióxido de titânio e num outro falecido, sem causa aparente, ao 138º dia, observou-se microscopicamente um espessamento dos septos interalveolares por neoformação de fibras reticulares e infiltração por fibroblastos e células histiocitárias. Estas células continham no seu interior um número apreciável de inclusões birrefringentes que coravam pela morina e pelo ácido cromotrópico de castanho. Em 5 cobaios dum grupo abatido no termo das experiências (360 dias) Observaram-se granulomas epitelióides de tipo sarcóide (fig. 13) nos septos interalveolares, sob a pleura e em torno de brônquios e vasos os quais continham uma ou mais células gigantes do tipo corpo estranho com inclusões birrefringentes que davam reacção positiva com os métodos histoquímicos atrás referidos, destinados a detectar a poeira de titânio (fig.14). Não se observaram alterações hepáticas, incluindo material birrefringente em nenhum dos animais examinados; não se identificaram, também alterações pulmonares nos 10 animais restantes do lote com que se iniciou o ensaio experimental. O teor de titânio no pulmão foi de 7,5 a 8 mg/kg nos pulmões dos animais que desenvolveram granulomas epitelióides e 5 a 2,5 mg/kg nos que apresentaram lesões de pneumonia intersticial não granulomatosa.



**Fig. 13** – Granulomas epitelióides no pulmão dum cobaio que se sacrificou 360 dias após uma exposição diária à poeira de dióxido de titânio. H.E.x275.



**Fig. 14** – Pormenor duma zona com vários granulomas epitelióides conglomerados, identificada no pulmão dum cobaio que se sacrificou 360 dias após uma exposição diária ao dióxido de titânio. Abundantes inclusões do sal do metal (a preto na fotografia) coradas pelo ácido cromotrópico x325.

## DISCUSSÃO

Os quatro doentes cujos casos se relataram estiveram expostos profissionalmente à poeira de dióxido de titânio durante um período que oscilou entre 16 e 24 anos (média: 20 anos). As características clínicas e radiológicas destas observações, apoiadas na identificação de granulomas epitelioides não caseificantes permitiram interpretar três delas (Casos 1, 2 e 4) como doenças granulomatosas do interstício pulmonar e a restante (Caso 4) como, provavelmente, um estágio II duma sarcoidose torácica. Os três primeiros casos referidos tiveram como queixas predominantes uma dispneia de esforço que, na sua maior parte se agravou progressivamente e um emagrecimento acentuado. A sua evolução foi insidiosa e, no caso 4, conduziu à insuficiência respiratória e morte do doente. Os exames da função respiratória assinalaram perturbações em duas observações, caracterizadas numa delas (Caso 1), por um síndrome ventilatório restritivo e, no Caso 4, acompanhado de hipóxia, hipercaemia e diminuição moderada da transferência alvéolo-capilar de CO.

As alterações morfológicas, observadas em todos os casos ao nível do pulmão, consistiram na formação de um granuloma epitelióide ao nível dos septos interalveolares e do tecido conjuntivo peribronco-vascular. Os granulomas continham inclusões birrefringentes tanto nas células gigantes como nas células epitelioides, correspondentes segundo as técnicas da morina e do ácido cromotrópico a titânico. O método de espectrofotometria de absorção atómica confirmou a presença do metal e evidenciou a sua presença em concentração apreciável.

O Caso 3 constituiu mais um exemplo, segundo cremos, dum processo granulomatoso de tipo sarcoide, caracterizado radiologicamente por adenopatias bilaterais do hilo pulmonar como uma sarcoidose mas provocado pela exposição a uma substância exógena que se identifica nos granulomas. Trata-se de uma observação semelhante às que referimos em estudos anteriores em doentes que contactaram com várias poeiras, nomeadamente, calda bordalesa (sulfatador de cobre + cal apagada) baquelite, cimento e *madeira prensada*<sup>15</sup>. Os meios de caracterização etiológicos foram os que utilizaram no estudo das observações em que o pulmão se contou entre os órgãos predominantemente lesados.

As técnicas atrás referidas possibilitaram também detectar a presença de titânio no parênquima hepático em dois casos, nos quais se observaram, concomitantemente, granulomas epitelioides de tipo sarcoide, contendo no seu interior partículas do metal. As vias de acesso da poeira de dióxido de titânio ao fígado foram provavelmente as mesmas que se preconizaram para explicar o aparecimento de granulomas epitelioides com inclusões do material inalado em doenças pulmonares granulomatosas provocadas pela inalação de cimento e mica, na doença hepática do sulfatador de vinhas e na doença hepática causada pela exposição à poeira de baquelite<sup>16,10</sup>. O teor de titânio no caso 1 foi de 48 mg/kg no pulmão e 13 mg/kg no fígado e, no caso 4, respectivamente 47 e 8 mg/kg.

O teor de titânio na linfadenopatia do hilo pulmonar cifrou-se em 12 mg/kg.

Os factos referidos permitem admitir, segundo se crê, que as lesões pulmonares e hepáticas observadas nos casos relatados foram provocadas pela poeira de dióxido de titânio a que os doentes estiveram expostos e que a gravidade das alterações pulmonares podem eventualmente conduzir à morte do doente.

Houve oportunidade de provocar experimentalmente granulomas de tipo sarcoide semelhantes aos que se encontraram nos doentes por exposições de cobaios ao mesmo material. A não produção de lesões em estudos já efectuados<sup>7-12</sup> poderá depender da espécie animal utilizada, do meio de administração e, provavelmente, da quantidade e ritmo com que se processou a exposição a dióxido de titânio.

Corroboram os factos assinalados dois casos relatados, um dos quais diz respeito a um doente que polia a carroçaria de au-

tomáveis com *mastic* contendo dióxido de titânio e adoeceu com *folículos epitelioides no pulmão, centrados por partículas cristalinas que o CERCHAR identificou como depósitos de dióxido de titânio*<sup>21</sup>; a outra menciona o caso de um doente que apresentava granulomas pulmonares não caseificantes e com partículas birrefringentes e que tinha estado exposto a vários compostos metálicos, um dos quais cloreto de titânio. As provas de *transformação linfocitária* demonstram, segundo a opinião dos autores, sinais sugestivos da acção patogénica deste metal, em detrimento dos restantes<sup>22</sup>.

O conhecimento das lesões hepáticas referidas neste estudo tem, também, segundo cremos, algum interesse: permitem, por um lado, novas possibilidades de caracterização das lesões granulomatosas epitelioides desse órgão; abre, por outro lado, novas perspectivas para o esclarecimento de situações hepáticas cuja etiopatogenia era desconhecida. Tínhamos já tido a oportunidade de observar aspectos semelhantes em indivíduos que inalavam calda bordalesa, cimento, mica e baquelite<sup>15-18</sup>. Como complemento deste estudo re-examinaram-se 3 casos existentes em arquivo, rotulados de *fibrose pulmonar difusa intersticial não esclarecida* que se averiguou corresponderem, também, a doentes que tiveram contacto estreito com dióxido de titânio na indústria de papel o qual oscilou entre 18 e 26 anos. As alterações apresentadas foram as de uma *pneumonia intersticial com apreciável fibrose e com abundantes depósitos dum pigmento preto* que inclui abundante material birrefringente que se verificou, com os métodos histoquímicos utilizados neste estudo e por espectrofotometria de absorção atómica, ser titânio. Estas observações são semelhantes a outras já referidas na literatura as quais se tem admitido corresponderem provavelmente a uma manifestação morfológica da acção patogénica do titânio<sup>4,6</sup>. Crê-se que os casos relatados neste trabalho podem ser uma outra expressão morfológica dos efeitos da inalação do metal em que provavelmente interfere um processo de hipersensibilidade mediado por células. Esta suposição parece encontrar fundamento na duplicidade dos aspectos morfológicos observados durante os ensaios experimentais não só os em que interferiu o dióxido de titânio mas também, outros materiais de origem exógena como as poeiras de cortiça e baquelite<sup>23,24</sup>.

Deve-se ter presente que a acção patogénica do titânio poderá não se limitar ao seu dióxido e que este metal tem larga aplicação, em particular, com o material de prótese, no fabrico de cerâmica de qualidade e nas indústrias aeronáutica e aeroespacial.

## BIBLIOGRAFIA

1. NORMAN, C. BERLIN, M.: Titanium, in Handbook on the toxicology of metals. Friberg, L. Nordberg, G. Vouk, V. Vol II. Elsevier 1986 pp. 601-605.
2. ACGIH.: Threshold limit and values of chemical substances in work Environment Adopted by the American Conference of Governmental industrial Hygienists for 1984-85. ACGIH Cincinnati OH, 1984.
3. ZITTING, A. SKYTTÄ, E.: Biological activity of titanium dioxide. Int. Arch. Occup. Environ. Health 1979; 43: 93-97.
4. ELO, R. SATALINNA, F. MAATA, K. et al.: Pulmonary deposits of titanium dioxide in man. Arch. Path. 1972; 94: 417-424.
5. OLERU, U. G.: Respiratory and non respiratory morbidity in a titanium dioxide paint factory in Nigeria. Am. J. Ind. Med. 1987; 12: 173-180.
6. MORAN, C. MULLICK, F. ISHAK, K. JOHNSON, F. HUMMER, W.: Identification of titanium in human tissue: probable role in pathologic process. Hum. Path. 1991; 22: 450-454.
7. SHEVTSOVA, V.M.: Data on the effect of titanium and zirconium on workers and on animals in chronic experiments Gig. Tr Prof Zabol. 1968; 12: 24-29.
8. MOGILEVSKAYA, O. J.: The effects of titanium and titanium dioxide aerosols. Gig. Sanit. 1959; 3: 20-23.
9. CHRISTIE, H. MACKAY, R. FISHER, A.: Pulmonary effects of inhalation of titanium dioxide by rats. Am. Ind Hyg. Assoc. J. 1963; 24: 42-46.
10. EDEL, J. MARAFANTE, E. SABBIONI, E.: Retention and tissue binding of titanium in the rat. Hum. Toxicol. 1985; 4: 177-185.
11. LEE, KP. TROCHIMOWICZ, H. REINHARDT, C.: Pulmonary res-

- ponse of rats exposed to titanium dioxide by inhalation for two years. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1985; 79: 179-192.
12. SHIRAKAWA, M.: Experimental studies on the pneumoconiosis caused by inhalation of titanium dust. *Ind. Health.* 1985; 23: 107-126.
13. LILLIE, R.D.: *Histopathology Technique and Practical histochemistry.* Third Edition. Mc-Graw Hill Book. London. 1965 + 434.
14. ALEXÉEV, V.: *Analyse Quantitative 2<sup>ème</sup> ed.* Editions MB. Moscovo 1970 pp. 442-443.
15. PIMENTEL, J.C.: Sarcoidose versus granulomatose pulmonar exógena. Aspectos anátomo-clínicos. *Rev. Port. Clin. Terapêutica.* 1982; 7: 115-119.
16. PIMENTEL, J.C. MENEZES, A.P.: Liver granulomas containing copper in vineyard sprayer's lung. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1975; 111: 189-195.
17. PIMENTEL, J.C. MENEZES, A.P.: Liver disease in vineyard sprayers. *Gastroenterology* 1977; 7: 275-283.
18. PIMENTEL, J.C. MENEZES, A.P.: Pulmonary and hepatic granulomatous disorders due to the inhalation of cement and mica dusts. *Torax* 1978; 33: 219-227.
19. PIMENTEL, J.C. MENEZES, A.P.: Doença hepática em doentes expostos à baquelite. *Bol. Hosp. Pulido Valente.* 1987; 1: 7-16.
20. PIMENTEL, J.C. HOMEM, T.R.: Lesões granulomatosas, pulmonares e hepáticas, de tipo epitelióide, observadas em soldadores com arco eléctrico. *Arq. Pat. (Lisbon)* 1990; 22: 83-94.
21. ANGEBAULT, M. BERLAND, M. PARENTI, G. BONNIOT, J.P. HOMASSON J.P.: Toxicité pulmonary du bioxyde de titane, riwque lié au pouçage des mastics. *Arch. mal. prof. de med. du travail et de Sécurité Social (Paris)* 1979; 4: 501-508.
22. REDLINE, S. BARANA B. TOMASHEFSKI J. ABRANHAM, J.: Granulomatous disease associated with pulmonary deposis of titanium. *British J. Indust. Med.* 1966; 43: 652-656.
23. PIMENTEL, J.C. ÁVILA, R.: Respiratory disease in cork workers (*suberosis*). *Torax* 1973; 28: 409-423.
24. PIMENTEL, J.C.: Granulomatous lung disease produced by bakelite. A clinic-pathologic and experimental study. *Am. Rev. Resp. Dist.* 1973; 108: 1303-1310.



Prof. Egas Moniz.  
Prémio Nobel de Medicina Portuguesa.