



Doença pulmonar por metal duro: uma série de casos

Rafael Futoshi Mizutani¹, Mário Terra-Filho^{1,2}, Evelise Lima¹,
Carolina Salim Gonçalves Freitas¹, Rodrigo Caruso Chate³,
Ronaldo Adib Kairalla^{1,2}, Regiani Carvalho-Oliveira⁴, Ubiratan Paula Santos¹

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Serviço de Radiologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
4. Laboratório Experimental de Poluição Atmosférica, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 12 setembro 2016.

Aprovado: 31 outubro 2016.

Trabalho realizado no Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Descrever aspectos relacionados ao diagnóstico e tratamento de pacientes com doença pulmonar por metal duro (DPMD) e realizar uma revisão da literatura.

Métodos: Estudo retrospectivo dos prontuários médicos de pacientes atendidos no Serviço de Doenças Respiratórias Ocupacionais do Instituto do Coração, localizado na cidade de São Paulo, entre 2010 e 2013. **Resultados:** Entre 320 pacientes atendidos no período do estudo, 5 (1,56%) foram diagnosticados com DPMD. Todos os pacientes eram do sexo masculino, com média de idade de $42,0 \pm 13,6$ anos e média de tempo de exposição a metal duro de $11,4 \pm 8,0$ anos. Os pacientes foram submetidos a avaliação clínica, história ocupacional, TCAR de tórax, prova de função pulmonar, broncoscopia com LBA e biópsia pulmonar. Todos apresentaram distúrbio ventilatório restritivo. O achado de imagem à TCAR de tórax mais frequente foi de opacidades em vidro fosco (em 80%). Em 4 pacientes, o LBA revelou presença de células gigantes multinucleadas. Em 3, foi diagnosticada pneumonia intersticial por células gigantes na biópsia pulmonar. Houve o diagnóstico de pneumonia intersticial descamativa associada à bronquiolite celular em 1 paciente e de pneumonite de hipersensibilidade em 1. Todos foram afastados da exposição e tratados com corticoide. Houve melhora em 2 pacientes e progressão da doença em 3. **Conclusões:** Apesar de ser uma entidade rara, a DPMD deve ser sempre considerada em trabalhadores com risco ocupacional elevado de exposição a metais duros. A história clínica e ocupacional associada a achados em TCAR de tórax e LBA sugestivos da doença podem ser suficientes para o diagnóstico.

Descritores: Doenças pulmonares intersticiais; Cobalto; Tungstênio; Exposição ocupacional; Metal duro.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar por metal duro (DPMD) é uma doença rara causada por exposição a partículas de ligas de metal duro, cuja composição principal é de carboneto de tungstênio (cerca de 90%) e cobalto (cerca de 10%) ou de cobalto e diamante.^(1,2) Outros metais são utilizados em menor proporção, como o tântalo, titânio, níquel, nióbio e cromo.

Devido à sua extrema dureza e à manutenção de suas propriedades físicas mesmo em altas temperaturas, o metal duro é utilizado em ferramentas para corte e afiação de metais, perfuração de poços, polimento de diamante, próteses dentárias, entre outros. Os trabalhadores são expostos às partículas ricas em cobalto, na forma ionizada, e carboneto de tungstênio, que são absorvidas pelos pulmões e pelo trato gastrointestinal, tanto na produção de pó de cobalto como no uso das ferramentas formadas por ligas do mesmo.

A fisiopatologia da DPMD é ainda desconhecida. O mecanismo proposto para a patogênese da doença intersticial envolve reação de hipersensibilidade ao cobalto.⁽³⁾ Além disso, a susceptibilidade genética⁽⁴⁾

também pode ter um papel na patogênese da doença, embora isso ainda não esteja bem compreendido.

A exposição ao cobalto pode causar diferentes formas de doença pulmonar, desde asma a diversos padrões intersticiais no pulmão.⁽¹⁾ A apresentação histopatológica mais conhecida e típica é a pneumonia intersticial de células gigantes (PIG), descrita por Liebow⁽⁵⁾ em 1968. A PIG é caracterizada pela presença de células gigantes multinucleadas, que podem apresentar aspectos "canibalísticos",^(1,6) em espaços alveolares. Além da PIG, outros padrões descritos são de pneumonia intersticial usual, pneumonite de hipersensibilidade (PH) e pneumonia intersticial descamativa.^(1,6) No presente estudo, descrevemos aspectos relacionados ao diagnóstico e tratamento de pacientes com DPMD e uma revisão da literatura.

MÉTODOS

Os pacientes foram atendidos no Serviço de Doenças Respiratórias Ocupacionais da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na cidade de São Paulo, entre 2010 e 2013. Todos foram submetidos a

Endereço para correspondência:

Rafael Futoshi Mizutani. Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, Bloco II, 5º Andar, Pneumologia, Cerqueira César, CEP 05403-900, São Paulo (SP) Brasil.
Tel.: 55 11 2661-5801. E-mail: rafael.mizutani@hc.fm.usp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

avaliação clínica, história ocupacional, TCAR de tórax, prova de função pulmonar (Elite DX Series, Medical Graphics Corporation, Saint Paul, MN, EUA), broncoscopia com LBA e biópsia pulmonar. Quando o tecido pulmonar obtido foi considerado insuficiente para o diagnóstico, foram realizadas biópsias cirúrgicas. Realizamos a análise de elementos através de espectrometria de fluorescência com energia dispersiva de raios X⁽⁷⁾ em 2 pacientes (EDX 700-HS, Shimadzu Corporation, Analytical Instruments Division, Kyoto, Japão), a partir de amostras liofilizadas de tecido pulmonar.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 320 pacientes foram atendidos no serviço. Desses, 5 (1,56%) foram diagnosticados com DPMD. A média de idade ao diagnóstico foi de $42,0 \pm 13,6$ anos. Todos os pacientes eram do sexo masculino e estavam trabalhando no momento da avaliação inicial. O tempo de exposição ocupacional foi de $11,4 \pm 8,0$ anos. Dentre as ocupações relatadas, 1 paciente trabalhava com manutenção de ferramentas industriais, 2 eram afiadores de ferramentas industriais, e 2 eram operadores de retíficas (Tabela 1). O quadro clínico inicial foi de dispneia ao exercício e tosse em todos os pacientes.

À TCAR de tórax, o padrão radiológico mais comum foi de opacidades em vidro fosco, em 4 pacientes (80%; Figura 1). Outros achados presentes foram opacidades reticulares periféricas com bronquiectasias e bronchiolectasias de tração, em 3 (60%; Figura 2); micronódulos, em 2 (40%; Figura 2); e espessamento de parede brônquica, em 2 (40%; Tabela 1). Todos apresentaram distúrbio ventilatório restritivo, em graus variados, e 3 apresentaram redução da DLCO (Tabela 2).

Todos os pacientes foram submetidos à broncoscopia com LBA e à biópsia pulmonar, sendo que o diagnóstico foi realizado em amostra obtida por broncoscopia em 1 paciente e por biópsia cirúrgica em 4. Foram encontradas células gigantes multinucleadas, em grande quantidade, no LBA em 4 dos 5 pacientes (Figura 3) e no tecido de biópsia em 3 (Figura 4). Em 1 paciente, foi diagnosticada pneumonia intersticial descamativa associada à bronquiolite celular; em 1, padrão histológico sugestivo de PH crônica, sem evidências de outras exposições ocupacionais ou ambientais que pudessem estar associadas à PH; em 2, que tiveram amostras de tecido avaliadas por espectrometria de fluorescência com energia dispersiva de raios X, foi identificada a presença de tungstênio e, em 1 deles, também cobalto (Tabela 1).

Após o diagnóstico, todos os pacientes foram afastados da exposição ocupacional e receberam corticosteroide sistêmico. Dois pacientes evoluíram com melhora clínica, radiológica e funcional, embora sem normalização da função pulmonar (Tabelas 1 e 2). Três pacientes apresentaram progressão da doença, na vigência de corticosteroide, sendo que 2 receberam adicionalmente azatioprina. Um paciente foi incluído em lista de transplante pulmonar, porém faleceu antes de sua efetivação.

DISCUSSÃO

Na série de casos apresentada, a presença de opacidades em vidro fosco na TCAR de tórax foi a alteração de imagem mais frequente. O distúrbio ventilatório restritivo foi o achado mais comum, encontrado em todos os pacientes. A presença de células gigantes multinucleadas no LBA foi encontrada na maioria dos pacientes e teve correlação com o padrão histológico típico de PIG. O tratamento com afastamento da exposição e corticosteroide obteve sucesso em 2 pacientes, e houve progressão da doença em 3 pacientes.

Os achados funcionais, citológicos, histopatológicos e de imagem são semelhantes aos encontrados em outros estudos.^(1,6,8)

A DPMD é uma entidade rara, mesmo em populações com risco ocupacional. A publicação de casos ocorridos no Brasil é escassa e constituída pela descrição da doença em 4 pacientes.⁽⁹⁻¹²⁾ Variam na literatura dados sobre a prevalência e a incidência da doença entre indivíduos expostos a metais duros. Meyer-Bisch et al.⁽¹³⁾ e Kusaka et al.⁽¹⁴⁾ não encontraram casos de DPMD em estudos transversais envolvendo 425 e 319 trabalhadores, respectivamente, com tempo médio de exposição a metal duro de 9 e 14 anos, respectivamente. Sprince et al.⁽¹⁵⁾ encontraram somente 1 paciente com DPMD entre 290 trabalhadores da produção de metal duro avaliados. Os métodos de diagnóstico por imagens disponíveis à época podem ter contribuído para uma menor detecção relatada nos estudos referidos.⁽¹³⁻¹⁵⁾

A paucidade de casos e o variado tempo de latência também sugerem um possível mecanismo de hipersensibilidade envolvido na fisiopatologia da doença. Sabbioni et al.⁽³⁾ encontraram 9% de trabalhadores com contato com metal duro com doença pulmonar, e sua prevalência não se correlacionou aos níveis de cobalto, tungstênio e tântalo, nem à idade, ao sexo e ao tempo de exposição ocupacional, o que, para os autores, reforçou a hipótese de hipersensibilidade. A recorrência de DPMD em pacientes submetidos a transplante pulmonar unilateral^(16,17) ou bilateral,⁽⁶⁾ mesmo após a cessação de exposição a metal duro, sugere uma hipótese de envolvimento de mecanismos imunomediados na fisiopatologia da doença. Naqueles 3 casos descritos de recorrência,^(6,16,17) foi encontrado o padrão histológico de PIG, e não foram detectados traços de tungstênio ou cobalto nos pulmões transplantados, o que para os autores reforçou essa hipótese.

A susceptibilidade genética também contribui para o desenvolvimento da DPMD. Potolicchio et al.⁽⁴⁾ demonstraram que a presença do polimorfismo HLA-DP Glu-β69 foi mais prevalente entre indivíduos com DPMD expostos a metal duro. Naquele estudo,⁽⁴⁾ entre 20 indivíduos com DPMD expostos a metal duro, 19 (95%) apresentaram o polimorfismo, contra 17 (48,6%) entre 35 trabalhadores sem a doença e também expostos a metal duro.

A contribuição individual dos componentes principais do metal duro também tem sido investigada.

Tabela 1. Características dos pacientes com doença por metal duro.

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Idade, anos	44	30	30	43	63
Tabagismo	Não	Não	Não	Ex-tabagista	Não
Ocupação	Operador de retífica	Operador de retífica	Afiador de ferramentas industriais	Afiador de ferramentas industriais	Manutenção de ferramentas industriais
Tempo de exposição, anos	25	6	8	6	12
TCAR de tórax	Extensas opacidades em vidro fosco e micronódulos centrolobulares mal definidos com predomínio nos campos médios e superiores. Padrão sugestivo de PH subaguda	Reticulado fino, opacidades em vidro fosco e bronquiolectasias de tração, de distribuição simétrica e principalmente periférica, com predomínio nas bases pulmonares	Infiltrado intersticial micronodular com distribuição perilinfática com predomínio nos campos superiores	Opacidades em vidro fosco, reticulado periférico, bronquiolectasias e bronquiolectasias de tração, com predomínio em campos inferiores	Reticulado fino, opacidades em vidro fosco, bronquiolectasias e bronquiolectasias de tração, de distribuição periférica, área de aprisionamento aéreo em lobo inferior esquerdo
LBA	Células gigantes multinucleadas	Células gigantes multinucleadas	Células gigantes multinucleadas	Células gigantes multinucleadas	Linfocítico
Tipo de biópsia	Cirúrgica	Cirúrgica	Transbrônquica	Cirúrgica	Cirúrgica
Padrão histológico da biópsia	PID e bronquiolite celular	PIG	PIG	PIG	PH
EDX	Cobalto + Tungstênio +	Cobalto - Tungstênio +	NA	NA	NA
Tratamento	Corticoide, azatioprina	Corticoide	Corticoide	Corticoide, azatioprina, inclusão em lista de transplante pulmonar	Corticoide
Evolução	Piora	Melhora	Melhora	Óbito	Piora

PID: pneumonia intersticial descamativa; PIG: pneumonia intersticial de células gigantes; PH: pneumonite de hipersensibilidade; EDX: espectrometria de fluorescência por dispersão de raios-X; e NA: não avaliado.

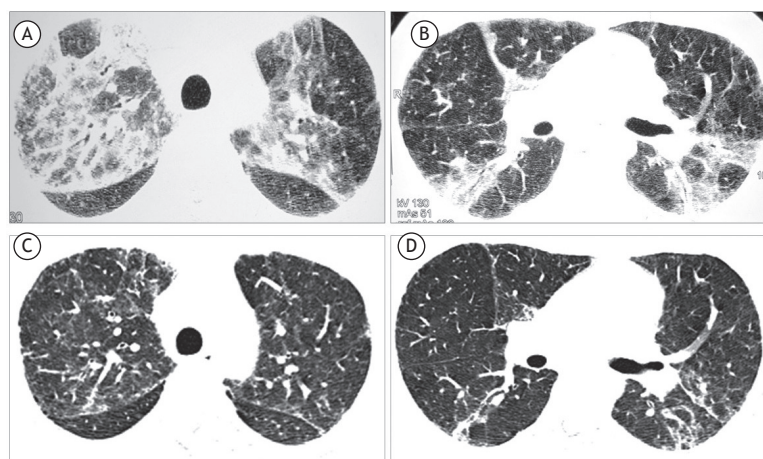


Figura 1. Imagens de TCAR. Caso 2, antes de iniciar o tratamento (Figuras A e B): opacidades em vidro fosco e consolidações parenquimatosas com alguns broncogramas aéreos em ambos os pulmões, com predomínio nos campos médios e superiores, em padrão semelhante ao de pneumonia em organização. Caso 2, após o tratamento (Figuras C e D): houve significativa redução das alterações pulmonares, sendo agora caracterizados tênues focos em vidro fosco, discretos nódulos centrolobulares mal definidos e opacidades lineares esparsas bilateralmente.

Em modelos animais, a instilação de tungstênio sem cobalto não produziu inflamação pulmonar, enquanto o cobalto isolado foi capaz de produzir lesão

tecidual. Quando combinados, cobalto e tungstênio apresentaram efeito sinérgico e causaram maior inflamação tecidual.^(18,19)

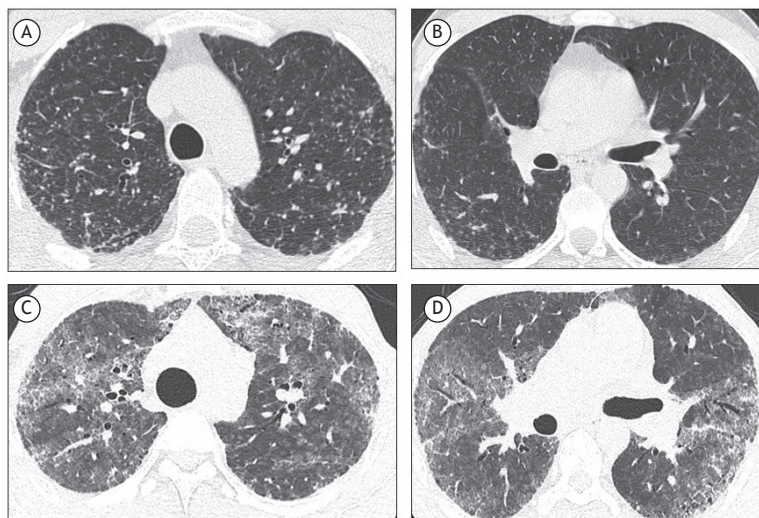


Figura 2. Imagens de TCAR. Caso 3 (Figuras A e B): opacidades micronodulares com padrão de distribuição perilinfático com predomínio nos campos médios e superiores. Caso 4 (Figuras C e D): opacidades em vidro fosco e focos de consolidação parenquimatosa, com predomínio nos campos médios e superiores, e presença discreta de retículo periférico com bronquiectasias e bronquiolectasias de tração.

Tabela 2. Evolução da função pulmonar dos indivíduos avaliados.^a

Variáveis	Caso 1		Caso 2		Caso 3		Caso 4		Caso 5	
	Inicial	Após 14m	Inicial	Após 60m	Inicial	Após 56m	Inicial	Após 30m	Inicial	Após 24m
CVF, l	4,17 (79%)	3,74 (67%)	2,85 (63%)	2,88 (59%)	3,47 (63%)	4,12 (76%)	2,22 (49%)	1,76 (39%)	2,81 (83%)	2,33 (61%)
VEF ₁ , l	3,54 (83%)	3,20 (73%)	2,45 (65%)	2,38 (60%)	2,73 (60%)	3,08 (68%)	2,09 (56%)	1,70 (46%)	2,32 (86%)	1,94 (69%)
VEF ₁ /CVF	0,85	0,86	0,86	0,83	0,81	0,75	0,94	0,94	0,82	0,83
CPT, l	NA	5,57 (75%)	4,31 (68%)	5,11 (83%)	5,19 (66%)	5,89 (75%)	3,80 (56%)	NA	4,07 (65%)	4,06 (65%)
VR, l	NA	1,84 (91%)	1,56 (96%)	2,09 (142%)	1,47 (79%)	1,83 (98%)	1,54 (77%)	NA	1,29 (54%)	1,67 (76%)
DLCO, ml/min/mmHg	NA	NA	22,76 (72%)	28,89 (106%)	32,44 (93%)	43,25 (107%)	6,15 (20%)	NA	19,39 (67%)	11,29 (39%)

m: meses; e NA: não avaliado. ^aValores preditos (em %) calculados para população brasileira segundo Neder et al.⁽³²⁾

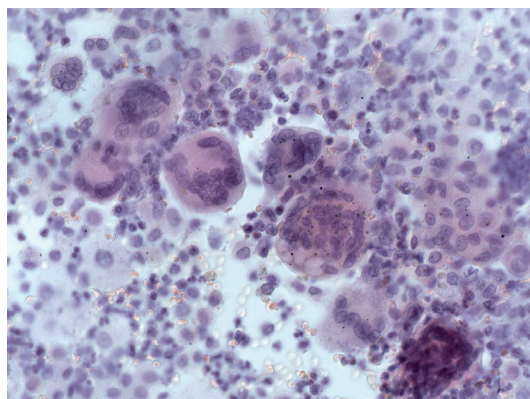


Figura 3. Amostra de LBA demonstrando macrófagos, neutrófilos e linfócitos típicos, assim como presença de células gigantes multinucleadas (Papanicolau; aumento, 400×).

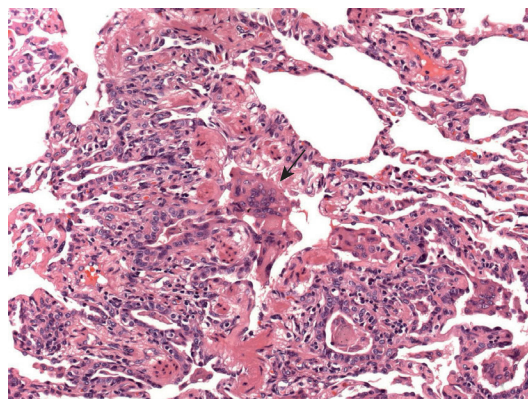


Figura 4. Análise histológica de biópsia de pulmão. Bronquíolo respiratório desprovido de revestimento epitelial, preenchido por células gigantes multinucleadas (seta), também observadas em alvéolos adjacentes, revestidos por epitélio colunar metaplásico (H&E; aumento, 200×).

Moriyama et al.⁽⁸⁾ realizaram dosagem de elementos, por análise por microsonda eletrônica, em 17 pacientes com DPMD, e concluíram que cobalto e tungstênio se

acumulam em lesões fibróticas centrolobulares. Naquele mesmo estudo, a imuno-histoquímica revelou que as

partículas de tungstênio estavam contidas em lesões circundadas por macrófagos CD163+ e linfócitos T CD8+. Os autores⁽⁸⁾ sugerem que tais macrófagos tenham um papel importante no desenvolvimento das lesões fibróticas.

A apresentação clínica é extremamente variada, como exemplificada na presente série de casos. O sintoma inicial é geralmente a dispneia aos esforços. Os pacientes que apresentam DPMD evoluem com padrão ventilatório restritivo e redução da DLCO, de variável gravidade.⁽¹⁾

A presença de história clínica e ocupacional é imprescindível para o diagnóstico de DPMD. Os achados de imagem por radiografia ou TCAR de tórax, embora não sejam específicos, são importantes no diagnóstico junto a história de exposição e alterações histopatológicas. As principais alterações encontradas por Choi et al.⁽²⁰⁾ na TCAR de tórax foram opacidades em vidro fosco e opacidades lineares irregulares, com predomínio em campos inferiores, que foram visualizadas frequentemente também nos 5 casos que aqui descrevemos.

Diferentemente de outras pneumoconioses, nas quais, na maioria dos casos, a história ocupacional e os achados da radiografia de tórax são suficientes para a conclusão diagnóstica, a TCAR de tórax e uma amostra para análise citológica ou histológica são necessárias na DPMD. O LBA, método menos invasivo, pode confirmar o diagnóstico sem a necessidade de biópsia pulmonar.^(1,21)

Forni,⁽²¹⁾ revisando os achados citopatológicos de LBA descritos na literatura, concluiu que existem dois padrões que sugerem o diagnóstico de DPMD. O primeiro é caracterizado por aumento importante da celularidade, à custa de células gigantes multinucleadas características, linfocitose com redução da relação CD4/CD8 e eosinofilia. Para Forni,⁽²¹⁾ esses achados refletem os achados histopatológicos da PIG e, em tais casos, prescindiriam de uma biópsia do tecido pulmonar. O segundo padrão de LBA é de predomínio de infiltrado linfomononuclear, com relação CD4/CD8 reduzida, raros eosinófilos e células gigantes, semelhante ao padrão encontrado em PH. Nesses casos, a biópsia é fundamental para a conclusão diagnóstica.⁽²¹⁾

Na presente série de casos, os padrões de LBA coincidiram com os descritos por Forni⁽²¹⁾ e reforçam a relação entre a presença de células gigantes multinucleadas no LBA e o diagnóstico histológico de PIG.

Naqvi et al.,⁽¹⁾ em uma revisão de 100 pacientes com biópsias pulmonares e com diagnóstico de DPMD, revelaram que 59 desses tinham padrão de PIG, definido como a presença de células gigantes multinucleadas típicas em espaço alveolar. Moriyama et al.⁽⁸⁾ reforçaram a importância da presença de lesões fibróticas centrolobulares na amostra histológica para

o diagnóstico de DPMD, mesmo quando não há células gigantes multinucleadas. Outro espectro histopatológico encontrado é o de PH.^(1,22) Os trabalhadores expostos a metal duro muitas vezes também utilizam óleo de corte, que pode estar contaminado por *Mycobacterium immunogenum*, cujos antígenos podem causar PH.⁽²³⁾

No encontro de padrões histológicos não compatíveis com PIG, a análise de elementos químicos, por espectrometria de fluorescência por dispersão de raios-X em microscopia eletrônica, se faz importante para o diagnóstico.⁽¹⁾ O tungstênio é usualmente encontrado em níveis elevados,^(1,8,24) enquanto o cobalto geralmente está em níveis moderados ou baixos, uma vez que possui alta solubilidade e é eliminado mais rapidamente.^(1,3)

Apesar de alguns autores sugerirem que a PIG fosse um achado patognomônico de DPMD,⁽²⁵⁾ há descrição de vários casos na literatura^(1,6,8) com padrão histológico de PIG sem exposição ocupacional a metal duro e sem a detecção de tungstênio ou cobalto no tecido pulmonar. Outros autores^(8,26) sugerem que esses casos correspondam a PIG idiopática. Outros casos de PIG descritos foram associados à exposição a titânio⁽²⁷⁾ e à nitrofurantoína.⁽²⁸⁾

O tratamento da DPMD consiste na remoção da exposição ocupacional, que pode estabilizar e até mesmo melhorar a função pulmonar,⁽²⁹⁾ além do uso de corticosteroides. Devido à raridade dos casos na literatura, não existem estudos comparando o uso de corticoide em relação a placebo, mas a experiência clínica dos casos relatados é de que ocorre melhora com seu uso.^(9,30) O uso de imunossupressores também não está bem estabelecido, embora sejam eventualmente utilizados.⁽⁹⁾ O transplante pulmonar é uma opção terapêutica nos pacientes com doença pulmonar avançada e que progride a despeito do tratamento,⁽³¹⁾ a despeito da possibilidade de recorrência do padrão PIG no pulmão transplantado.^(6,16,17)

Embora a DPMD seja rara, devemos considerar sempre a possibilidade da doença entre trabalhadores expostos a metal duro, como afiadores de ferramentas, ferramenteiros, operadores de máquinas (tais como fresa, retíficas e tornos), operadores de disco de corte diamantado e em polidores de diamantes (com uso de discos de metal duro), aos nos defrontarmos com indivíduos com queixas clínicas, alterações funcionais e/ou de imagem. Dados da literatura e a experiência com os casos aqui relatados sugerem que uma adequada anamnese ocupacional, alterações na TCAR de tórax compatíveis e achados no LBA (linfocitose com relação CD4/CD8 baixa e, principalmente, a presença de células gigantes em quantidade) podem ser suficientes para o diagnóstico, prescindindo de biópsia aberta. O tratamento é baseado no afastamento definitivo da exposição e uso de corticosteroides ou imunossupressores, com variados resultados.

REFERÊNCIAS

1. Naqvi AH, Hunt A, Burnett BR, Abraham JL. Pathologic spectrum and lung dust burden in giant cell interstitial pneumonia (hard metal

disease/cobalt pneumonitis): review of 100 cases. Arch Environ Occup Health. 2008;63(2):51-70. <https://doi.org/10.3200/AEOH.63.2.51-70>

2. Palmén N. Criteria Document for Swedish Occupational Standards: Cobalt and Cobalt Compounds. Stockholm: Swedish National Institute for Working Life, Swedish Criteria Group for Occupational Standards; 2015. Report No.: NR 2005:12.
3. Sabbioni E, Minoia C, Pietra R, Mosconi G, Forni A, Scansetti G. Metal determinations in biological specimens of diseased and non-diseased hard metal workers. *Sci Total Environ*. 1994;150(1-3):41-54. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(94\)90127-9](https://doi.org/10.1016/0048-9697(94)90127-9)
4. Potolicchio I, Mosconi G, Forni A, Nemery B, Seghizzi P, Sorrentino R. Susceptibility to hard metal lung disease is strongly associated with the presence of glutamate 69 in HLA-DP beta chain. *Eur J Immunol*. 1997;27(10):2741-3. <https://doi.org/10.1002/eji.1830271039>
5. Liebow A. New Concepts and Entities in Pulmonary Disease in the Lung. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1968. p. 332.
6. Khor A, Roden AC, Colby TV, Roggli VL, Elrefaie M, Alvarez F et al. Giant cell interstitial pneumonia in patients without hard metal exposure: analysis of 3 cases and review of the literature. *Hum Pathol*. 2016;50:176-82. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.12.004>
7. Carneiro MF, Ribeiro FQ, Fernandes-Filho FN, Lobo DJ, Barbosa F Jr, Rhoden CR, et al. Pollen abortion rates, nitrogen dioxide by passive diffusive tubes and bioaccumulation in tree barks are effective in the characterization of air pollution. *Environ Exp Bot*. 2011;72(2):272-7. <https://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2011.04.001>
8. Moriyama H, Kobayashi M, Takada T, Shimizu T, Terada M, Narita J, et al. Two-dimensional analysis of elements and mononuclear cells in hard metal lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(1):70-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200601-134OC>
9. Bezerra PN, Vasconcelos AG, Cavalcante LL, Marques VB, Nogueira TN, Holanda MA. Hard metal lung disease in an oil industry worker. *J Bras Pneumol*. 2009;35(12):1254-8.
10. Moreira MA, Cardoso Ada R, Silva DG, Queiroz MC, Oliveira AA, Noletto TM. Hard metal pneumoconiosis with spontaneous bilateral pneumothorax. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):148-151. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000100020>
11. De Capitani EM, Schweller M, Grangeial TA, Corso-Pereira M, Cerqueira EM, Metzke K, et al. Pneumonia intersticial descamativa secundária a exposição à poeira de metal duro. *Pneumologia Paulista*, 2010;24(11):62-3.
12. De Capitani EM, Corso-Pereira M, Saldiva PH. Hard metal subacute pneumopathy: a case report. In: Proceedings of the 8th International Conference on Occupational Lung Diseases; 1992 Sep 14-17; Prague. ILO and Czech Medical Society; 1993.
13. Meyer-Bisch C, Pham QT, Mur JM, Massin N, Moulin JJ, Teculescu D, et al. Respiratory hazards in hard metal workers: a cross sectional study. *Br J Ind Med*. 1989;46(5):302-9. <https://doi.org/10.1136/oem.46.5.302>
14. Kusaka Y, Yokoyama K, Sera Y, Yamamoto S, Sone S, Kyono H, et al. Respiratory diseases in hard metal workers: an occupational hygiene study in a factory. *Br J Ind Med*. 1986;43(7):474-85. <https://doi.org/10.1136/oem.43.7.474>
15. Sprince NL, Chamberlin RI, Hales CA, Weber AL, Kazemi H. Respiratory disease in tungsten carbide production workers. *Chest*. 1984;86(4):549-57. <https://doi.org/10.1378/chest.86.4.549>
16. Frost AE, Keller CA, Brown RW, Noon GP, Short HD, Abraham JL, et al. Giant cell interstitial pneumonitis. Disease recurrence in the transplanted lung. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(5):1401-4. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.5.1401>
17. Tarabichi Y, Sagar R, Wallace WD, Lynch JP 3rd, Sagar R. Primary disease recurrence after single lung transplantation in a patient with prior hard metal exposure. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(9):1216-8. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.05.019>
18. Kaplun ZS, Mezencheva NV. Experimental study on the toxic effect of dust in production of sintered metals [Article in German]. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*. 1960;4:390-9.
19. Lasfargues G, Lardot C, Delos M, Lauwerys R, Lison D. The delayed lung responses to single and repeated intratracheal administration of pure cobalt and hard metal powder in the rat. *Environ Res*. 1995;69(2):108-21. <https://doi.org/10.1006/enrs.1995.1032>
20. Choi JW, Lee KS, Chung MP, Han J, Chung MJ, Park JS. Giant cell interstitial pneumonia: high-resolution CT and pathologic findings in four adult patients. *Am J Roentgenol*. 2005;184(1):268-72. <https://doi.org/10.2214/ajr.184.1.01840268>
21. Forni A. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of hard metal disease. *Sci Total Environ*. 1994;150(1-3):69-76. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(94\)90131-7](https://doi.org/10.1016/0048-9697(94)90131-7)
22. Okuno K, Kobayashi K, Kotani Y, Ohnishi H, Ohbayashi C, Nishimura Y. A case of hard metal lung disease resembling a hypersensitive pneumonia in radiological images. *Inter Med*. 2010;49(12):1185-9. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.3049>
23. Tillie-Leblond I, Grenouillet F, Reboux G, Roussel S, Chouraki B, Lorthois C, et al. Hypersensitivity pneumonitis and metalworking fluids contaminated by mycobacteria. *Eur Respir J*. 2011;37(3):640-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00195009>
24. Tanaka J, Moriyama H, Terada M, Takada T, Suzuki E, Narita I, et al. An observational study of giant cell interstitial pneumonia and lung fibrosis in hard metal lung disease. *BMJ Open*. 2014;4(3):e004407. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004407>
25. Abraham JL. Lung pathology in 22 cases of giant cell interstitial pneumonia (GIP) suggests GIP is pathognomonic of cobalt (hard metal) disease [abstract]. *Chest*. 1987;91:312.
26. Blanc PD. Is giant cell interstitial pneumonitis synonymous with hard metal lung disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(8): 834; author reply 834-5. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.176.8.834>
27. Paris C, Paire JC, Billon-Galland MA, Vanoni-Espind H, Godbert B, Martinet Y, et al. Giant cell interstitial pneumonia: report of two cases with high titanium concentration in the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(11):1315-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.184.11.1315a>
28. Lee B, Balavenkataraman A, Sanghavi D, Walter K. Recurrent nitrofurantoin-induced giant cell interstitial pneumonia: case report and literature review. *Respir Med Case Rep*. 2015;14:49-52. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2015.01.002>
29. Terui H, Konno S, Kaga K, Matsuno Y, Hatanaka KC, Kanno H, et al. Two cases of hard metal lung disease showing gradual improvement in pulmonary function after avoiding dust exposure. *J Occup Med Toxicol*. 2015;10:29. <https://doi.org/10.1186/s12995-015-0070-9>
30. Enriquez LS, Mohammed TL, Johnson GL, Lefor MJ, Beasley MB. Hard metal pneumoconiosis: a case of giant-cell interstitial pneumonitis in a machinist. *Respir Care*. 2007;52(2):196-9.
31. Weill D, Bender C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1-15. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.014>
32. 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>