

ARTIGO DE OPINIÃO/OPINION ARTICLE

Desafios da Pneumologia para o próximo século*

Challenges for the next century in the area of respiratory diseases

MARIA JOÃO MARQUES GOMES**

RESUMO

Não procuramos fazer futurologia, mas somente alinhar alguns dos "problemas pendentes" da saúde e com base nos dados disponíveis e nas tendências em curso, projectar tanto quanto possível, alguns dos problemas e eventuais campos de investigação no futuro próximo.

Apontam-se as tendências demográficas da população mundial e consequências para a saúde: aumento da esperança de vida, envelhecimento da população e aumento das doenças crónicas.

Abordam-se aqueles que pensamos serem os principais desafios para a saúde do aparelho respiratório, referindo o aumento do consumo do tabaco

ABSTRACT

We don't want to predict the future, but to draw some health "pending problems" and based on available data and current tendencies, imagine as much as possible, some problems and eventual research fields in a near future.

We point out the demographic tendencies of world population and its health consequences: rise of life expectation, population ageing and increase of chronic diseases.

We board those we think are the main challenges to the respiratory system referring the increasing of smoking habits as the cause of a great amount of health problems in this area: lung cancer, Chronic

* Texto da Conferência Thomé Villar proferida no XV Congresso de Pneumologia em Ofir, 1999

** Professora Associada de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.
Directora do Departamento de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente. Lisboa

Recebido para publicação: 00.11.30

como causa de grande parte dos problemas de saúde nesta área: o cancro do pulmão, a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e o enfisema. O aumento da prevalência da asma e a sua compreensão são outros dos desafios para os próximos anos.

Abordam-se a evolução esperada na área da infecciologia respiratória, desenvolvendo principalmente a evolução da tuberculose, da infecção pelo VIH e as perspectivas futuras em termos de diagnóstico, tratamento e áreas de investigação.

REV PORT PNEUMOL 2000; VI (6): 577-585

Palavras-chave: Envelhecimento; tendências; tabaco; cancro do pulmão; DPOC; sono; asma; VIH; tuberculose; infecções.

Obstructive Pulmonary Disease and emphysema. Other challenges for the years to come are the increasing of asthma prevalence and its understanding.

We talk about the expected evolution in respiratory infectiology, mainly the evolution of tuberculosis, HIV infection and future perspectives in what concerns diagnosis, treatment and research areas.

REV PORT PNEUMOL 2000; VI (6): 577-585

Key-words: Ageing; tendencies; smoking; lung cancer; COPD; sleep; asthma; tuberculosis; infections.

O século cujo fim se aproxima assistiu a uma explosão de conhecimentos em todas áreas nomeadamente da Ciência e da Medicina, sem precedentes na história da Humanidade. Aquisições no campo da Biologia, da Química, da Genética, entre outros, permitiram aprofundar os conhecimentos nas Ciências Médicas. Assistimos ao aparecimento de novas técnicas diagnósticas e terapêuticas, novas vacinas, novos conceitos e novas áreas de conhecimento, nomeadamente a Imunologia, a Biologia Molecular, etc. que aliados a melhores condições de vida permitiram uma notável melhoria da saúde em geral, que se traduz entre outros, por uma redução da mortalidade, da taxa de natalidade e pelo aumento da esperança de vida.

Assistiu-se também ao aparecimento de novos quadros clínicos como a pandemia do VIH e outras infecções emergentes, novas armas terapêuticas que não há muitos anos pertenciam ao domínio da ficção, como os transplantes de órgão, complicações resultantes das terapêuticas efectuadas, de que a reacção enxerto-contra-hospedeiro são um exemplo, etc.

Ao propormo-nos falar dos desafios do próximo século, não está na nossa mente fazer futurologia, mas somente alinhar alguns dos "problemas pendentes" da saúde e com base nos dados disponíveis e nas tendências em curso, projectar tanto quanto possível,

alguns dos problemas e eventuais campos de investigação no futuro próximo.

A OMS prevê, para o ano 2025 (16), diversas modificações demográficas, entre as quais salientamos as seguintes: aumento da população mundial, envelhecimento da população à custa dum aumento da esperança de vida e da redução da taxa de natalidade (Quadro I).

QUADRO I

Evolução demográfica da população mundial

- A população mundial passará dos actuais 5,8 biliões para 8 biliões
- A população idosa passará dos actuais 390 milhões para 800 milhões
- A população mundial com menos de 20 anos, que actualmente corresponde a 40%, passará a 32%
- A esperança média de vida, que em 1995 era de 65 anos, atingirá os 73 anos

Destes dados se infere que as tendências na saúde nos próximos 25 anos, serão, o declínio da mortalidade das doenças transmissíveis tendo em vista a melhoria dos cuidados de saúde que se vem verificando, a

melhoria das condições de vida e o desenvolvimento de novos fármacos, o decréscimo das doenças maternas, peri-natais e de nutrição, e o aumento das doenças crónicas e degenerativas resultantes do envelhecimento da população.

Assistiremos também à disseminação da infecção pelo VIH e o aumento da mortalidade por doenças relacionadas com o tabaco: o cancro do pulmão, a bronquite crónica, o enfisema pulmonar, etc, apenas para falar nas suas repercussões no aparelho respiratório. Murray *et al.* (7,8) no artigo "*Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study*", prevêem, no que diz respeito à lista das principais causas de morte, uma redução das infecções respiratórias do 3º lugar para o 4º, da DPOC de 6º para 3º, dos tumores malignos do aparelho respiratório de 10º para 5º e da infecção pelo VIH de 30º para o 9º lugar (6).

Só com base nestes dados temos já alguns desafios pela frente, que abordaremos mais detalhadamente.

TABACO

O tabaco é o factor mais evitável como causa de morbilidade e de mortalidade de doenças como a DPOC e o cancro do pulmão. Embora nos países desenvolvidos se assista a um decréscimo do seu consumo, como resultado das acções visando o esclarecimento das populações sobre os malefícios do seu consumo, assistimos a um aumento entre os países em desenvolvimento e não desenvolvidos, muito mais densamente povoados e desprovidos de recursos. Mobilizando anualmente a indústria do tabaco 400 biliões de US\$ (TFI), assistimos à sua mudança de direcção fazendo como seus alvos para os próximos anos, mercados tão apetecíveis e ainda desprovidos de uma política anti-tabaco como a Ásia e a África. Prevê-se portanto um aumento do consumo de tabaco nestes países e naturalmente, das patologias com ele relacionadas.

Actualmente, 1 pessoa morre devido ao tabaco em cada 9 segundos, prevendo-se que dentro de 20 anos,

este número passará a 1 em cada 3 segundos; 70% destas mortes ocorrerão em países em desenvolvimento (5). No início da década de 90 morriam anualmente devido às consequências do tabaco, 3 milhões de pessoas, duas nos países desenvolvidos e uma nos países em desenvolvimento. Espera-se que este número atinja os 10 milhões por ano nos anos 2020-2030, 70% em países em desenvolvimento (15).

Nas populações em que o tabagismo existe há várias décadas, ele é responsável, nas pessoas entre os 35-69 anos, por 90% das mortes por cancro do pulmão, entre 15 e 20% das mortes por outros cancros, 5% das mortes por bronquite crónica e enfisema e 25% das mortes por doença cardio-vascular (Quadro II).

QUADRO II

Consequências do tabaco nos grupos etários entre os 35 e os 65 anos

Nas populações em que o tabagismo existe há várias décadas, ele é responsável, nas pessoas entre os 35-69 anos, por:

- 90% das mortes por cancro do pulmão
- 15-20% das mortes por outros cancros
- 5% das mortes por BC/enfisema
- 25% das mortes por doença cardio-vascular

Dá que a OMS (17) aconselhe como estratégias da luta antitabágica, a proibição da publicidade, o aumento dos custos, a regulamentação do consumo nos locais públicos e áreas de trabalho, a acessibilidade à terapêutica de substituição e estabelecimento de acordos de controlo antitabágico.

CANCRO DO PULMÃO

Prevê-se em todo o Mundo um aumento do cancro, nomeadamente do cancro do pulmão. Sendo 90% dos cancros do pulmão relacionados com o consumo do tabaco, é esperado o seu aumento, principalmente nos países menos desenvolvidos, pelas razões acima referidas. São aliás estas as previsões, como a seguir

indicamos: duplicação do número de novos casos e do número de mortes por cancro no ano 2020, sendo este aumento mais acentuado nos países em desenvolvimento (Quadro III).

QUADRO III
Evolução do cancro no Mundo

- Por volta de 2020, haverá uma duplicação do número de novos casos – 20 milhões/ano
- 70% dos novos casos afectará pessoas dos países em desenvolvimento, contra os 50% actuais
- O número de mortes por cancro vai aumentar de 6 para 12 milhões/ano.

Nos países desenvolvidos, o tabaco está na base de 1 em cada 3 mortes por cancro, enquanto que nos países em desenvolvimento, a infecção, sobretudo pelo papiloma vírus humano, tem o papel principal na morte de 1 em cada 4 cancros. (5). Estas diferenças assentam no uso do tabaco mais marcado nos países desenvolvidos, e à prevalência mais elevada de infecções crónicas, principalmente pelo papiloma vírus responsável pelo carcinoma da cérvix, o vírus da Hepatite B e C na origem do carcinoma do fígado e o *Helicobacter pylori* no carcinoma do estômago, nos países em desenvolvimento. Estes 3 tumores correspondem a 90% dos tumores relacionados com infecções crónicas. Estas diferenças na etiologia explicam as diferentes prevalências encontradas. Assim, nos países desenvolvidos, os cinco tumores mais frequentes são por ordem decrescente, pulmão, colo-rectal, mama, estômago e próstata, enquanto que nos países em desenvolvimento são, pela mesma ordem, os carcinomas do estômago, pulmão, fígado, mama e cervix. A estratégia para reduzir o cancro do pulmão, assenta na investigação da etiologia e na investigação e implementação de medidas de prevenção, esta última estreitamente ligada à prevenção dos hábitos tabágicos.

Outros aspectos terão de ser alvo de investigação nos próximos anos, entre outros, o estudo das associa-

ções terapêuticas mais eficazes, o desenvolvimento de terapêuticas não citotóxicas (ex: inibidores das metaloproteínases, antiangiogénicos, moduladores da transdução, etc.), o aumento da resposta imune aos tumores, a protecção das células dos efeitos da quimioterapia, a pesquisa de marcadores que permitam um diagnóstico mais precoce, a identificação de proteínas oncogénicas e de marcadores de superfície como índices de factores de prognóstico, a introdução de genes que activem as pró-drogas na célula cancerosa, a restauração da P53, a inactivação de oncogénicos e o desenvolvimento de sistemas de vectores de genes que possam atingir especificamente as células tumorais.

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA

Assiste-se nos países em desenvolvimento a uma prevalência crescente da DPOC particularmente na mulher, não se vislumbrando uma inversão desta tendência nas próximas décadas. Este aumento é considerado um dos desafios mais importantes na área das doenças respiratórias para os anos vindouros. Em Portugal, e segundo a OMS, a taxa de mortalidade por DPOC em 1996 foi de 37/100.000 no sexo masculino e de 10/100.000 no sexo feminino e nos EUA afecta 16 milhões de pessoas (18). Em 1990 era a 6ª causa de morte, a seguir às doenças cardíacas, cancro do pulmão e doenças cardio-vasculares, mas prevê-se que em 2020 passe para o 3º lugar (Quadro IV) (6).

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) transformou-se numa área de intensa investigação clínica, assistindo-se a um interesse crescente dos

QUADRO IV
Evolução da DPOC

- Afecta 16 milhões de americanos
- É a 4ª causa de morte, a seguir às doenças cardíacas, cancro do pulmão e doenças cardio-vasculares
- É a única das principais causas de morte, cuja prevalência está a aumentar
- O fumo do tabaco é a principal causa de DPOC

profissionais de saúde em torno desta patologia. Este maior interesse prende-se também com a aquisição de novos conhecimentos na área da DPOC nos últimos anos, permitindo uma abordagem mais racional e eficaz destes doentes, algumas das quais enumeramos de seguida: 1) o reconhecimento da importância da cessação tabágica como única medida verdadeiramente eficaz sobre a evolução da história natural da doença, 2) a aquisição de novos conhecimentos na fisiopatologia da insuficiência respiratória crónica, complicação frequente na evolução da DPOC, 3) a demonstração da eficácia da oxigenioterapia de longa duração na prevenção de complicações temíveis como a hipertensão pulmonar e o *cor pulmonale* e na melhoria da qualidade de vida dos doentes, 4) o aperfeiçoamento das técnicas de administração do oxigénio, mais compatíveis com uma actividade física diária, 5) o aperfeiçoamento das técnicas de ventilação mecânica no tratamento das agudizações da insuficiência respiratória, e, 6) o aperfeiçoamento das técnicas de ventilação não invasiva, permitindo uma ventilação mais eficaz de doentes em insuficiência respiratória global, permitindo inclusivamente a sua ventilação no domicílio, com indiscutível vantagem para a melhoria do bem estar do doente, que assim pode manter-se no seu ambiente.

Além disso causa intenso e prolongado sofrimento nos doentes e seus familiares. É a única das principais causas de morte, cuja prevalência está a aumentar, daí uma das razões do interesse crescente que tem conseguido mobilizar. A mortalidade está a aumentar na mulher e estabilizou no homem. O fumo do tabaco é a principal causa de DPOC e a cessação a única medida capaz de influenciar a história natural da doença. Está associada às classes socio-económicas mais desprotegidas, daí que, por exemplo nos EUA, a DPOC tenha uma morbidade e mortalidade significativas nas populações minoritárias. Se a actual tendência não se alterar, pode transformar-se no principal problema de saúde pública nos EUA (18).

Perante este panorama, os próximos anos serão muito provavelmente, anos de investimento no estudo da acção dos fármacos e do fumo do tabaco na

história natural da doença. Há também que avaliar a acção da terapêutica de substituição da deficiência de α -1-antitripsina, investigar substitutos sintéticos da α -1-antitripsina, desenvolver um marcador biológico que reconheça precocemente a presença de destruição alveolar no enfisema pulmonar. A identificação de genes que reconheçam os indivíduos de risco e o conhecimento da existência de riscos diferentes entre os 2 sexos, são outros dos desafios nesta área (1,2).

SONO

Se houve área inovadora nas doenças do aparelho respiratório não infecciosas e acompanhada por um rápido crescimento dos conhecimentos adquiridos, foi sem dúvida a área da fisiologia e da fisiopatologia do sono. Muito se tem progredido no diagnóstico e tratamento da patologia do sono, com enorme melhoria da sintomatologia e da qualidade de vida dos doentes com esta patologia.

Há no entanto que aperfeiçoar os conhecimentos adquiridos, nomeadamente, conhecer as consequências da perda e da fragmentação do sono, encontrar novos métodos de diagnóstico, como a telemetria, diagnóstico no domicílio e novas terapêuticas, como a estimulação eléctrica da musculatura da faringe (13).

ALERGIA E DOENÇA RESPIRATÓRIA

Ao longo dos últimos anos também não têm parado de crescer os nossos conhecimentos sobre asma brônquica. Novas descobertas sobre a etiopatogenia, novos conceitos nomeadamente sobre a cronicidade do processo inflamatório crónico da árvore brônquica, novas abordagens terapêuticas para controlo e para a reversão dos sintomas, um maior conhecimento da importância da genética e do ambiente na história natural da asma, são apenas alguns dos dados adquiridos ao longo das décadas de 80 e 90.

Mas esse acréscimo de conhecimentos foi acompanhado de um acréscimo da prevalência, não só da

asma, como das restantes doenças do foro alérgico em todo o mundo.

Nos próximos anos e de acordo com o *European Allergy White Paper* (11) há que investir na aquisição de novos dados que permitam conhecer a prevalência das doenças alérgicas e da asma, a origem das doenças alérgicas no período pré-natal e latente, a susceptibilidade, exposição e novas formas de prevenção, os desencadeantes e evolução natural das doenças alérgicas e há que pesquisar os mecanismos básicos das doenças alérgicas no sentido de uma intervenção mais eficaz. Só na posse destes conhecimentos podemos actuar nos factores que interferem na eclosão da asma, aperfeiçoar o diagnóstico precoce, melhorar o tratamento, a prevenção e influenciar positivamente a qualidade de vida do asmático.

INFECCÕES

A melhoria das condições de vida, a melhor cobertura sanitária e vacinal, os avanços sempre constantes da descoberta dos novos antibióticos, são apenas algumas das razões que permitem ter uma visão relativamente optimista em relação às infecções. Embora continuem a ser uma importante causa de morbilidade e de mortalidade, sobretudo nos países mais pobres, também é verdade que é possível com medidas não muito dispendiosas, influenciar a sua evolução (15). No decorrer deste século foi possível erradicar a varíola e controlar algumas doenças infecciosas, mas outras continuam a ter uma mortalidade e morbilidade devastadoras, como a malária, apesar do grande esforço desenvolvido nesta matéria. Tem-se assistido ao longo dos anos a uma modificação do comportamento de alguns agentes infecciosos e nas manifestações das doenças por eles causadas. São disto exemplo, o *Haemophilus influenzae* e o *Pneumococcus pneumoniae*, os agentes mais frequentes das infecções respiratórias na infância, e as infecções pelo *Staphylococcus aureus*, este último chegando a ter resistência à penicilina na ordem dos 90% (4) e malária já referida, a tuberculose e a infecção pelo

VIH (15). De qualquer modo prevê-se uma queda das infecções no *ranking* das principais causas de morte.

Contudo mantêm-se alguns problemas, nomeadamente o aparecimento de novos patógenos com eventual implicação respiratória (9), aparecimento de novas estirpes resistentes e multirresistentes, fenómeno que não sendo novo se tem vindo a agravar ao longo dos anos, etc.

Daí que para os próximos anos se espere o aparecimento de novas classes de antibióticos antibacterianos, antivirais, antifúngicos; o aparecimento de novas vacinas (*Pneumococcus* heptavalente, por exemplo) de novas técnicas diagnósticas (PCR, por exemplo), vacinas novas e mais purificadas, aperfeiçoamento e divulgação de normas de tratamento e controlo das resistências. Não menos importante e urgente, até pela cada vez maior mobilidade das populações através do Mundo, é a necessidade de aperfeiçoamento dos métodos de vigilância, e a implementação de métodos eficazes de controlo das infecções (Quadro V).

QUADRO V

Desafios na área da infecciologia

- Aparecimento de novos patógenos com eventual implicação respiratória
- Aparecimento de estirpes resistentes e multirresistentes Gram+; Gram-, etc
- Aparecimento de novos antibióticos, novas classes de antibióticos e de antivirais
- Aparecimento de novas vacinas (pneumococos heptavalente, por exemplo)
- Aparecimento de novas técnicas diagnósticas

TUBERCULOSE

A tuberculose é uma doença de etiologia identificada há mais de um século, com tratamento eficaz reconhecido há 50 anos. Contudo está longe a sua erradicação, continuando neste fim de século a constituir um enorme problema à escala mundial e mantendo-se como um dos desafios do próximo

século. É actualmente a doença infecciosa que causa maior número de mortes na idade adulta, Segundo o *World Bank* a tuberculose contribui com 25% das mortes evitáveis nos países em desenvolvimento (10). Nestes países o aparecimento de resistências aos novos fármacos é um dos mais importantes obstáculos a vencer.

Ao longo da década de 90, o número de casos novos tem sido de 7 a 8 milhões por ano e o número de mortes situa-se entre 1,9 e 2,9 milhões por ano. Se a tendência actual se mantiver, sem interferência de novas medidas de controlo, estes números atingirão em 2020, os 10 milhões de novos casos e 3 milhões de mortes por ano. A estes números junta-se ainda o aspecto da Tuberculose associada à SIDA e o problema também crescente das multirresistências aos antibacilares (Quadro VI).

QUADRO VI
Evolução da tuberculose

- Anualmente, 7 a 8 milhões de pessoas desenvolvem tuberculose
- A tuberculose vai aumentar nas próximas 2 décadas, podendo atingir 10 milhões de casos novos por ano
- Anualmente morrem por tuberculose 1,9 a 2,9 milhões de pessoas, esperando-se 10 milhões por ano se a tendência actual não se modificar
- A disseminação de Tb/VIH e de MDR são as principais causas de preocupação

Na opinião da WHO (19) a causa da falência da luta, reside em parte na insuficiente implementação da DOTS (*Direct-Observed-Treatment-Short-Course*); outras causas serão a falta de fármacos e vacinas mais eficazes e a existência de áreas ainda não completamente esclarecidas.

As regiões mais afectadas são o Sudeste asiático e a África Sub-Sahariana, avaliando-se em mais de 1 milhão de mortes na primeira e 750 000 em África cada ano (14).

Actualmente considera-se que 30 milhões de

pessoas estão infectadas por VIH em todo o Mundo (12), estando metade co-infectados com o *Mycobacterium tuberculosis*.

Sabe-se que uma pessoa infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* tem uma probabilidade de 10% de sofrer de doença activa ao longo da vida enquanto que numa pessoa com co-infecção pelo VIH esse risco sobe para 5 a 15% por ano. Facilmente se compreende que a infecção pelo VIH contribui de uma forma dramática para o agravamento da situação epidemiológica de tuberculose.

O relatório da *Global Tuberculosis Research Initiative* (19) propõe como investigação para os próximos anos uma série de medidas, que visam melhorar as "ferramentas" já existentes, desenvolver novas "ferramentas" e investir em novos conhecimentos.

Entre as ferramentas a melhorar, situa-se a implementação da DOTS tem como pesquisa na área da política e dos sistemas de saúde. O desenvolvimento de novos fármacos, vacinas e métodos de diagnóstico são das áreas a desenvolver. Finalmente há que investir nas ciências básicas, nomeadamente na área da biologia molecular, epidemiologia e vigilância.

VIH/SIDA

Embora se continue a assistir a um aumento do número de casos de SIDA e se preveja para o futuro próximo, um aumento da sua morbidade, sobretudo na África e na Ásia, em países como os EUA e em virtude das medidas de prevenção e das campanhas de educação desenvolvidas, há sinais de abrandamento desta pandemia. Esta melhoria deve-se a diversos factores: maior experiência dos profissionais de Saúde numa área desconhecida até aos primeiros anos da década de 80, a melhoria da acessibilidade aos Serviços de Saúde, a redução do número de novas infecções, a estabilização das pessoas infectadas nos grupos de comportamento de risco, são algumas das razões apontadas para justificar a evolução favorável nalgumas comunidades (3). Também a melhoria da

profilaxia e tratamento das infecções, a existência de protocolos de tratamento, a eficácia de terapêutica tripla têm tido um impacto indiscutível na evolução da epidemiologia (Quadro VII).

QUADRO VII

Factores que estão a influenciar a redução da morbilidade na infecção pelo VIH

- Maior experiência dos profissionais de Saúde
- Melhoria da acessibilidade dos Serviços de Saúde
- Redução do número de novas infecções
- Estabilização das pessoas infectadas nos grupos de comportamento de risco
- Melhoria da profilaxia e tratamento das infecções
- Existência de protocolos de tratamento
- Eficácia de terapêutica tripla

No entanto muito há ainda por fazer nesta área, sendo os desafios que se colocam, os seguintes: problema das resistências do VIH aos fármacos disponíveis, problema da persistência dos vírus latentes, a necessidade do uso de novos fármacos e a expansão da infecção nos países em desenvolvimento.

Em termos de prevenção há que estimular a alteração dos comportamentos com base em campanhas de ensino, promover o uso de fármacos antiretrovirais para interromper a transmissão mãe-filho.

Para terminar, diremos que são sem dúvida imensos os desafios que nos esperam. No entanto o crescimento dos conhecimentos é exponencial e a verdadeira revolução das ciências da saúde no século que termina, faz-nos esperar a continuação dessa progressão imparável. E se olharmos para trás, apenas para os últimos 20 anos e da explosão e rapidez com que evolui não só a pandemia da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, mas também dos conhecimentos sobre esta infecção, creio que temos que ter esperança na capacidade imensa que o Homem tem tido de ultrapassar os obstáculos que lhe vão surgindo.

Mas de todos os desafios, o maior será o de criar as condições para que todos possam beneficiar dos progressos da ciência.

Todos têm o direito.... de partilhar os avanços e benefícios da ciência

(Artigo 27 da Declaração Universal dos Direitos do Homem)

AGRADECIMENTOS

Deixo aqui expresso o meu reconhecimento às Dr^{as}. Maria José Melo, Eduarda Pestana, Cristina Bárbara e Dr. António Diniz, pelos seus conselhos e apoios nas áreas em que se têm distinguido.

BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Future directions for research on diseases of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1713.
2. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Update on: Future directions for research on diseases of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 320.
3. FAUCI AS. The AIDS epidemic. Considerations for the 21st Century. *NEJM* 1999; 341 (14): 1046.
4. HARRISON PF, LEDERBERG J (eds). Antimicrobial resistance: issues and options. Institute of Medicine. Washington DC. National Academy Press 1998.
5. JONES SB. Cancer in the developing world: a call to action. *The Lancet* 319: 505-508.
6. MURRAY CLJ, LOPEZ AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2200: global burden of disease study. *The Lancet* 1997; 1498.
7. MURRAY CLJ, LOPEZ AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *The Lancet* 1997; 349: 1269.
8. MURRAY CLJ, LOPEZ AD eds. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge. MA, Harvard University Press 1996.
9. SNIFFEN JC, COLE KJ, NADLER JP. New and emerging pathogens: GI, Respiratory, CNS and HIV. 39th Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy 1999. *Clinics in Chest Med* 1998; 19 (1): 219.
10. THE WORLD BANK. World development report 1993. Investing in health. New York: Oxford University Press 1993; 116.
11. UCB Institute of Allergy. European Allergy White Paper. Update 1999.
12. UNAIDS updated global figures, press release 26 November 1997/Report on the Global HIV/AIDS Epidemic Dec. 1997.
13. WHITE DP. A look toward the future. *Clinics in Chest Medicine* 1998; 19 (1): 219.
14. WHO. Results for World Health Report 1998: tb 1997 GTB/TRS.
15. WHO. The world Health Report 1999. Making a difference. Geneva 1999.
16. WHO Europe. Life in the 21st century. Fifty facts from The World Health Report 1999.
17. WHO Tobacco Free Initiative. Globalization of tobacco marketing, research and industry influence: perspectives, trends and impacts on human welfare 1999. www.who.int/toh/TFI/globalization.htm.
18. WHO-NHLBI. Global Initiative for Obstructive Lung Disease 1999 www.goldcopd.com.
19. WHO. The Global Tuberculosis Research initiative: research to make a difference. WHO/TB/98248.