

Maria João Marques Gomes¹

Avanços e desafios no diagnóstico e tratamento médico da patologia pulmonar*

Advances and challenge in the diagnosis and medical treatment of respiratory diseases

Recebido para publicação/received for publication: 04.12.31

Aceite para publicação/accepted for publication: 05.01.07

Resumo

No presente artigo, revimos os avanços mais recentes na área médica, sobretudo em áreas que têm contribuído para o progresso da ciência. Referimos os avanços nas áreas da biologia e da genética, da bioengenharia e telecomunicações, entre outros. De igual modo revimos os diversos avanços em várias áreas das patologias do aparelho respiratório mais frequentes, mais carenciadas em termos de evolução das técnicas de diagnóstico ou mais promissoras de avanços nos próximos anos.

Rev Port Pneumol 2005; XI (1): 47-61

Palavras-chave: Avanços, doenças respiratórias, diagnóstico, tratamento.

Abstract

In the present article, we reviewed the most recent advances in the medical area and areas that contributed for the advances of medical science. We relate the advances in the areas of Biology and the Genetics, Bio-engineering and Telecommunications among others. We also reviewed the most relevant advances in some areas of the more frequent pathologies of the respiratory tract, particularly those that urgently need new progress in terms of new techniques of diagnosis, therapeutics or prevention measures in the next years.

Rev Port Pneumol 2005; XI (1): 47-61

Key-words: Advances, respiratory diseases, therapeutics, diagnosis.

¹ Professora Catedrática de Medicina (Pneumologia) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.

Chefe de Serviço de Pneumologia e Directora do Serviço de Pneumologia 3 do Hospital de Pulido Valente SA. Lisboa.

* Texto de uma conferência proferida na XI Reunião de Pneumologistas do Hospital de Pulido Valente SA

O último século assistiu a um crescimento explosivo do conhecimento humano em todas as áreas e as ciências médicas não foram excepção. A biologia, a bioquímica, a genética, a bioengenharia e as novas tecnologias da informação foram apenas algumas das áreas que transformaram a medicina e contribuíram para um aumento acentuado da esperança e da qualidade de vida.

A área das doenças do aparelho respiratório não ficou imune a este progresso imenso e assistimos a mudanças profundas na área da asma, da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), das infecções respiratórias, do cancro do pulmão, etc. Assistimos também ao aparecimento de novas patologias e à capacidade de resposta do Homem à sua resolução.

Neste artigo, iremos debruçar-nos sobre alguns dos aspectos que nos pareceram mais marcantes nos vários domínios do conhecimento da saúde e sobre algumas patologias em particular, optando por aquelas que do ponto de vista de saúde pública cremos terem mais peso no futuro próximo.

De acordo com Murray e col.⁴⁷, a DPOC, actualmente 4.^a causa de morte, o cancro do pulmão, 10.^a e a SIDA, 30.^a causa de morte são afecções cuja prevalência veremos aumentar nas primeiras décadas deste século. Admite-se que passarão respectivamente para 3.^a, 5.^a e 9.^a causas de morte, sendo previsível uma redução das infecções que passarão para o 4.^o lugar.

Avanços na área da biologia e da genética

Na área da **biologia** assistimos, entre outros, a avanços na área do surfactante, alterações

com implicações na síndrome de dificuldade do recém-nascido (RN), da displasia bronco-pulmonar do recém-nascido, nos recém-nascidos submetidos a ventilação mecânica prolongada⁴⁴, infecções, asma, SDRA, etc.

O surfactante é uma lipoproteína complexa, sintetizada e segredada pelas células alveolares tipo II e pelas células Clara para a camada líquida que cobre o epitélio alveolar. Tem essencialmente funções na redução da tensão superficial na interface ar-líquido dos espaços alveolares e na defesa do pulmão contra as infecções e inflamação⁶.

A deficiência em surfactante surge em recém-nascidos com imaturidade pulmonar, causando a síndrome de dificuldade respiratória do recém-nascido. A administração de surfactante por instilação ou nebulização, veio modificar radicalmente a evolução deste quadro^{19,23}. O surfactante pode ser administrado profilaticamente ou uma vez o diagnóstico estabelecido, melhorando rapidamente a função respiratória¹⁶. Inactivação ou deficiências do surfactante têm sido descritas na asma, na pneumonia, na ARDS.

Mais recentemente, os estudos de Wu e col⁷⁵ mostram que o surfactante tem actividade bactericida directa, capacidade de opsonização e capacidade de regular a produção de mediadores da inflamação, sugerindo a sua utilização em doenças inflamatórias e infecciosas. Alguns trabalhos têm avaliado o interesse nestas situações, mas a eficácia é inferior à do uso na criança.

A **genética** foi outra das áreas cuja expansão contribuiu para modificar a evolução natural de algumas doenças, o seu diagnóstico, a terapêutica e a prevenção. O conhecimento de alterações genéticas como factor de predisposição, factor adjuvante ou causa de diversas doenças pulmonares, conduziram à

utilização da biologia molecular no diagnóstico, prognóstico e terapêutica das doenças pulmonares.

A *fibrose quística* e a deficiência de alfa-1-antitripsina são as doenças hereditárias mais frequentes, pelo que a genética desde cedo se debruçou sobre estas doenças respiratórias.

O gene da fibrose quística (FQ) foi identificado em 1987. A FQ é provocada por uma mutação num gene do cromossoma 7 que codifica para o aminoácido 1480 dum polipeptídeo designado regulador transmembrana da FQ (CFTR)⁵³. Nas últimas décadas assistimos a imensos progressos na área da FQ, as quais vieram alterar completamente a sua história natural. Apareceram novas técnicas de rastreio intra-uterino e nos primeiros meses de vida, que permitiram iniciar mais precocemente o tratamento e as medidas de prevenção. Assistimos também a uma melhor compreensão dos mecanismos da doença e surgiram novos fármacos e novas formas de abordagem da doença. O uso de antibióticos em doses altas por via inalatória, de gamaglobulina hiperimune, de anti-inflamatórios e mucolíticos, programas de fisioterapia intensiva e terapêutica génica, permitiram transformar esta doença hereditária e fatal na infância numa doença que se prolonga pela vida adulta, prevendo-se que neste século os doentes adultos superem em número as crianças^{1,51,55}.

Desde a identificação do gene da FQ, a investigação dirigiu-se primordialmente ao desenvolvimento de métodos de rastreio, de diagnóstico e terapêuticos.

Muitos países implementaram métodos de rastreio, permitindo assim um diagnóstico mais precoce com repercussão no prognóstico. Actualmente, estes métodos baseiam-

-se no teste da tripsina em gota de sangue seco, seguido da confirmação por análise do ADN nos casos positivos⁵⁶.

O diagnóstico continua a basear-se na clínica, história familiar e teste de suor, com níveis elevados de sódio e de cloro. Quando este não é esclarecedor, pode recorrer-se à caracterização do genotipo das mutações mais frequentes do CFTR, ao estudo dos potenciais eléctricos do epitélio nasal ou à biopsia rectal⁵¹.

Quanto à terapêutica, pretende-se corrigir as alterações do transporte iónico, na perspectiva de controlar e eventualmente curar a doença e a melhoria das terapêuticas clássicas, como são o controlo da infecção das vias aéreas, a mobilização das secreções brônquicas e redução da inflamação das vias aéreas. Actualmente, a investigação dirige-se essencialmente à pesquisa de fármacos capazes de alterarem as características do

Quadro I - Alvos para novas terapêuticas na Fibrose Quística

Alvos	Terapêuticas
Muco	Mucolíticos Antibióticos Anti-inflamatórios Fisioterapia Dispositivos
Líquido periciliar	Beta-defensina humana Mucocinéticos
Glândulas submucosas	Terapêutica génica Mucorreguladores Imunoterapia?
Superfície epitelial	Modificadores dos canais de iões Agentes hiperosmolares Modificadores do CFTR

muco, do líquido periciliar, da superfície epitelial e das glândulas submucosas, como se mostra no Quadro I⁵⁵. No entanto o objectivo primordial é corrigir a função do CFTR usando terapêuticas génicas; alguns ensaios têm sido realizados com vectores virais e lípidos catiónicos, mas sem resultados duradouros⁴¹. Actualmente, os alvos da terapêutica para o futuro são a camada mucosa, a camada líquida periciliar, as glândulas submucosas e a camada epitelial⁵⁵.

A *deficiência de alfa-1-antitripsina* é outra das entidades nosológicas de transmissão hereditária autossómica recessiva para a qual se tem procurado terapêutica eficaz. A terapêutica de substituição com alfa-1-antitripsina administrada por via endovenosa está indicada nos indivíduos (ZZ). Quanto à terapêutica génica, está ainda muito no início, perspectivando-se a transferência de alfa-1-antitripsina cDNA humana normal ou modificação do genoma celular através de um vector com cDNA contendo a sequência normal de alfa-1-antitripsina³. Outros quadros nosológicos têm uma componente genética ainda não totalmente esclarecida, como sejam o **tromboembolismo pulmonar**, onde foram identificadas alterações genéticas que conduzem a uma maior susceptibilidade para estados de hipercoagulabilidade e tromboembolismo pulmonar, **a fibrose pulmonar**, **a hipertensão pulmonar primária familiar**, **a asma** e muitas outras. Mais recentemente, numa análise do ADN de famílias portadores de hipertensão pulmonar primária, verificou-se que 9 de 19 famílias tinham mutações no gene do receptor 2 da proteína morfogénica do osso^{18, 24, 43}.

Outros avanços tecnológicos

Muitos dos avanços tecnológicos das ciências da Saúde resultaram do progresso noutras áreas do conhecimento como a **bioengenharia**, sem a qual não teríamos assistido à espantosa evolução da radiologia, a **biologia molecular**, das **comunicações** e de tantas outras.

Imagiologia

A tomografia computadorizada, a ressonância magnética, a tomografia por emissão de positrões, a ultrassonografia e a broncografia virtual são técnicas que vieram revolucionar mais recentemente a imagiologia.

Estas técnicas trouxeram claros benefícios para o doente, permitindo diagnósticos mais precoces, mais rápidos e menos invasivos, sendo de prever a sua evolução no futuro próximo. As novas tecnologias da informação, a capacidade crescente de integração e fusão das imagens trazem novas expectativas de ferramentas imagiológicas no futuro, nomeadamente imagiologia molecular, funcional, celular e genética. Terapêuticas orientadas pela imagem são outras das possibilidades para os próximos anos⁶¹.

O uso de substâncias emissoras de positrões, como 2-desoxiglucose marcada com F18, associado à tomografia por emissão de positrões veio permitir uma maior sensibilidade e especificidade comparativamente com a tomografia convencional. A mais fácil detecção de metástases praticamente em qualquer ponto do organismo e, especialmente, no mediastino permite um estadiamento mais correcto e dispensa frequentemente a mediastinoscopia³⁹.

As áreas de pesquisa mais importantes são o desenvolvimento de novas técnicas imagiológicas dos processos fisiológicos e fisio-

patológicas, desenvolvimento e aperfeiçoamento de técnicas imagiológicas destinadas à administração de terapêuticas e monitorização e aperfeiçoamento das técnicas de bioinformática relacionadas com a imagiologia. A MRI funcional, por exemplo, permite a identificação de áreas funcionais de cérebro e pode dar um apoio extremamente preciso à cirurgia deste órgão. Embora estas técnicas estejam a ser desenvolvidas maioritariamente na imagiologia de cérebro, técnicas imagiológicas com marcadores tumorais podem ter aplicabilidade prática no diagnóstico precoce do cancro do pulmão⁶¹. Da **bioengenharia**, para além da sua intervenção na área da imagiologia, já referida, é lícito esperar novos instrumentos para o diagnóstico, terapêutica e reabilitação. Progressos na área da óptica, da electrónica, dos novos materiais e da miniaturização desafiam a nossa imaginação e trarão seguramente um impulso à cirurgia virtual e imagiológica⁶⁶. Na área da função cárdio-respiratória o aparecimento do oxímetro de pulso veio trazer um importante avanço na monitorização dos doentes, sendo lícito esperar por aparelhos mais aperfeiçoados. Novas vacinas, terapêuticas génicas, anticorpos monoclonais e citocinas dirigidas especificamente a doenças inflamatórias, como a asma brônquica e o cancro do pulmão, novos materiais naturais e sintéticos são apenas algumas das áreas promissoras deste ramo da engenharia que se conjuga com a biologia molecular. A **telemedicina** é já uma realidade, mas tem ainda muito por explorar, na área da consultoria, do ensino à distância, do diagnóstico e da monitorização, que pode vir a alterar profundamente as relações dos doentes e dos profissionais e a organização dos serviços de saúde. Para além das indiscutíveis van-

tagens já reconhecidas nas três primeiras áreas referidas, na área da patologia respiratória são poucas as experiências no âmbito da monitorização à distância, ao contrário do que se passa na área da cardiologia.

Neste momento, o Departamento tem em curso um estudo que visa a avaliação de um sistema de monitorização do doente respiratório crónico. Este sistema permite um controlo à distância de parâmetros clínicos e de qualidade de vida, reduzindo as deslocações do doente aos serviços de saúde, com vantagens para ambos os lados.

A broncofibroscopia, os estudos no líquido do lavado broncoalveolar, o uso do *laser*, de *stents*, a braquiterapia, são apenas algumas das aquisições recentes para o diagnóstico e tratamento das doenças respiratórias. Quanto aos estudos realizados no líquido de lavado broncoalveolar, eles permitiram desde os anos 70 um progresso sem precedentes no conhecimento da patogénia da asma, das doenças intersticiais e outras, ainda muito nos pode ajudar a desvendar no futuro⁵².

Avanços em diversas patologias do aparelho respiratório

Asma brônquica

A **asma** é uma síndrome cuja prevalência tem vindo a aumentar, duplicando a cada 10 anos. Nos últimos 20 anos, os conhecimentos adquiridos vieram revelar que a asma é uma doença caracterizada por uma inflamação crónica das vias aéreas^{48,59}. Este novo conceito implicou novas abordagens terapêuticas, passando os anti-inflamatórios a constituir a pedra angular de todo o tratamento da asma. Apesar da eficácia e da relativa segurança dos corticosteróides

inalados, continua a pesquisa de novos fármacos que sejam específicos para a asma, sem efeito sobre outros órgãos e sistemas, com efeito sobre os mecanismos fisiológicos e, se possível, que curem a asma. As linhas de pesquisa de novos fármacos passam pela procura de corticosteróides mais perfeitos, fármacos anti-inflamatórios inespecíficos, fármacos dirigidos a mecanismos inflamatórios específicos e fármacos que associem dois ou três destes objectivos⁶³.

Muitos são os fármacos actualmente em investigação, alguns com perspectivas de utilização clínica dentro de alguns anos, outros sem eficácia comprovada.

Actualmente, procuram-se corticosteróides com diferentes características, com vista a aumentar a sua eficácia e a reduzir os efeitos secundários. Pretende-se assim corticosteróides com uma maior afinidade para os receptores GR, maior quociente de distribuição pulmão/plasma, maior degradação no plasma e maior transcrição (aumentando com isso o efeito anti-inflamatório) e diminuição da transactivação (e menores efeitos secundários)^{5, 6, 35}.

Uma palavra apenas para a anti-IgE, fármaco que será em breve introduzido no nosso mercado e que se apresenta como uma terapêutica específica e promissora nas asmas mediadas por IgE.

Vários factos apontam para a importância da IgE na inflamação das vias aéreas dos doentes asmáticos atópicos: 1) Os níveis séricos de IgE são mais elevados nos asmáticos; 2) O broncoespasmo agudo sofrido pelos asmáticos expostos a alérgenos é mediado por uma reacção tipo I, mediado por IgE; 3) A IgE parece ter um efeito na manutenção da cronicidade da inflamação das vias aéreas, já que a exposição crónica a um alérgeno pode

causar uma activação dos mastócitos, uma hipersecreção de citocinas e uma eosinofilia crónica das vias aéreas e, finalmente, 4) A IgE tem um efeito pro-inflamação nas vias aéreas, através de receptores de baixa afinidade nas células residentes, como as células dendríticas, macrófagos e células epiteliais e nas células não residentes.

Com base nestes dados, procurou-se uma terapêutica que tivesse como objectivo a IgE, existindo actualmente um anticorpo monoclonal anti-IgE, o omalizumab, que se une à IgE livre circulante reduzindo os seus níveis séricos, previne a união da IgE aos receptores de alta e baixa afinidade, reduz a resposta aos alérgenos inalados e tem um risco mínimo de anafilaxia¹¹. O omalizumab diminui a IgE livre no soro^{32, 34}. Na revisão de vários ensaios clínicos sobre o omalizumab verificou-se que estes apontam para uma redução das exacerbações mesmo quando houve redução dos corticosteróides inalados e da terapêutica sintomática e uma melhoria na qualidade de vida^{11, 32, 33}.

Doença pulmonar obstrutiva crónica

A **DPOC** é um importante problema de saúde pública, cuja prevalência está a aumentar e se prevê constitua o principal problema na área das doenças respiratórias nos próximos anos⁴⁹. Muito existe por esclarecer, mas os conhecimentos adquiridos recentemente trazem novas perspectivas e esperanças, embora muito ainda esteja por esclarecer¹⁷.

Constituem áreas de desenvolvimento a identificação dos doentes de risco, nomeadamente dos fumadores em risco de desenvolverem DPOC, métodos de monitorização do processo inflamatório das vias

aéreas e novos fármacos dirigidos a alvos específicos que possam interferir na história natural da doença.

A análise de vários biomarcadores no ar exalado permite a monitorização não invasiva da inflamação e do *stress* oxidativo em doenças do aparelho respiratório, como a asma, a DPOC, a FQ, as bronquiectasias e as doenças do interstício. Substâncias voláteis doseáveis no ar exalado (NO, CO, etc) e não voláteis no concentrado exalado (mediadores, produtos de *stress* oxidativo, etc.), poderão no futuro constituir marcadores da inflamação com aplicação na clínica⁴⁰.

O *stress* oxidativo é um componente importante da inflamação na DPOC. A existência de um desequilíbrio entre oxidantes e anti-oxidantes tem um papel importante na patogénese desta afecção. Em doentes com DPOC estabilizada ou durante as exacerbações (tal como em fumadores crónicos saudáveis) observa-se um aumento do peróxido de hidrogénio no condensado respiratório, um biomarcador do *stress* oxidativo. O doseamento no exalado respiratório dos isoprostanos, produzidos pela catalase do ácido araquidónico, têm algumas vantagens como marcadores do *stress* oxidativo, nomeadamente ser mais quimicamente mais estável, formado *in vivo*, ter uma acção biológica potente, etc. O 8-isoprostano está aumentado em doentes com DPOC e fumadores saudáveis e pode ser medido no exalado respiratório^{8, 46}. O seu doseamento tem despertado interesse crescente, dado que é simples de dosear, fácil de repetir, pode fazer-se em qualquer idade, tem aplicação no diagnóstico e monitorização de vários quadros, sendo vários os padrões segundo as patologias, e é fácil de ser executado pelos médicos de família e em casa do doente. É

um parâmetro independente da gravidade e idade, com boa aceitabilidade, permite avaliar a evolução e resposta à terapêutica. Num futuro próximo será possível o seu doseamento *on-line* e a transmissão por telemetria, bem como estarão disponíveis aparelhos mais pequenos e mais sensíveis.

O LTB₄, outro marcador da inflamação, também está aumentado nas exacerbações da DPOC e pode mostrar-se interessante no seu diagnóstico e monitorização⁸.

Na área da terapêutica, não existem fármacos capazes de influenciarem o declínio da função respiratória característico da doença. A cessação tabágica é a única intervenção sobre a história natural, mas difícil de atingir. Novos fármacos que interfiram com a história natural da doença e que facilitem a cessação tabágica são algumas das necessidades em termos de terapêutica^{4, 28}.

Recentemente, vimos surgir fármacos destinados a ajudar o doente a parar de fumar, tais como o bupropion, antidepressivo administrado durante 6 a 9 semanas com taxas de sucesso ao fim de 1 ano na ordem dos 18%³⁷.

Nos últimos anos houve avanços no conhecimento dos mecanismos inflamatórios característicos da DPOC, mecanismos substancialmente diferentes dos da asma. Estes novos dados vieram estimular a investigação farmacológica dirigida para os mediadores deste processo inflamatório, com o objectivo de o modificarem e, com isso, alterar a evolução natural da doença e do seu prognóstico.

Sabemos actualmente que o neutrófilo é a célula principalmente envolvida no processo inflamatório crónico das vias aéreas na DPOC; os mediadores envolvidos no recrutamento e activação destas células e no *stress*

oxidativo têm sido os principais alvos desta investigação. Diversos irritantes, dos quais o fumo do cigarro é o mais importante, vão activar os macrófagos, que libertam factores quimiotácticos para os neutrófilos, sendo a IL-8 e o LTB4 os mais marcantes. Macrófagos e neutrófilos libertam proteases que vão destruir o parênquima pulmonar, conduzindo ao enfisema e hipersecreção de muco. Com base nestes conhecimentos, estão em desenvolvimento fármacos que actuam sobre os mediadores e fármacos anti-inflamatórios.

O leucotrieno LTB4 é um potente quimioatractivo dos neutrófilos; actualmente estão em estudo diversos antagonistas dos receptores do LTB4, como o LY29311, SC-53228 e outros. Uma vez que o LTB4 é sintetizado pela 5-lipooxigenase, os inibidores desta enzima podem ter o seu lugar no tratamento da DPOC⁵⁸. Também as quimocinas CXC (sendo a IL-8 a mais importante) e CC (entre elas a MCP-1 – *monocyte chemoattractic protein-1*) estão envolvidas no processo inflamatório da DPOC, pelo que estão em estudo antagonistas dos receptores destes grupos de quimocinas^{20, 29}. O TNF- α induz a activação da IL-8 nas vias aéreas através da activação do NF- κ B e parece estar envolvido no processo de destruição muscular destes doentes. Daí que o TNF- α seja outros dos alvos de pesquisa para novos fármacos do tratamento da DPOC. Anticorpos monoclonais humanizados, como o infliximab e receptores solúveis para o TNF (etanercept) são algumas das substâncias em curso, embora o seu uso prolongado possa ser posto em causa devido ao aparecimento de anticorpos bloqueantes⁴.

Dado o aumento do *stress* oxidativo nos doentes com DPOC, os antioxidantes, como a N-acetil-cisteína, podem ter o seu lugar no

tratamento da DPOC, e alguns estudos apontam para uma discreta redução do número de exacerbações⁶².

A PDE4 tem também um importante papel na inflamação da DPOC; actualmente o cilomast, inibidor da PDE4, está em estudo^{27, 60}. Estão também em curso investigação na área dos bloqueadores das moléculas de adesão, inibidores do NF- κ B, da interleucina-10 e outros, mas os resultados são ainda muito preliminares⁴.

Um outro grupo de fármacos em investigação é composto pelos que actuam no sistema proteases-antiproteases, como sejam as antiproteases endógenas, quer inibindo a acção das proteases.

Outra área profundamente alterada devido aos avanços tecnológicos observados, é a **ventilação mecânica invasiva e não invasiva**. Dispomos hoje de ventiladores tecnicamente mais avançados permitindo aperfeiçoar as técnicas de ventilação quer no adulto quer na criança e em todas as formas de insuficiência respiratória. Assistimos com esta evolução a uma menor mortalidade e a uma maior sobrevivência dos doentes. Também os métodos de diagnóstico da síndrome de apneia obstrutiva do sono evoluíram, embora nesta área ainda muito reste por fazer.

Cancro do pulmão

Em todo o mundo são diagnosticados por ano 10 milhões de novos casos de cancro, calculando-se que este número duplique em 2020. Este aumento deve-se essencialmente ao consumo de tabaco, ao estilos de vida e ao aumento da longevidade⁷⁴. Em Portugal, a mortalidade por **cancro do pulmão** continua a aumentar⁴⁵.

Nos últimos anos, apesar da intensa investigação desenvolvida na área da oncologia, principalmente no que diz respeito aos processos celulares e à transformação neoplásica, a sobrevivência aos 5 anos dos doentes portadores de cancro do pulmão pouco aumentou. Actualmente, apenas uma minoria de doentes com cancro do pulmão sobrevivem mais de 1 ano após o diagnóstico e menos de 15% sobrevive 5 anos. O cancro pulmonar de pequenas células (CPPC) corresponde a cerca de 20 a 25% dos cancros do pulmão, dos quais 40% têm doença limitada no momento do diagnóstico e os restantes doença generalizada; a sobrevivência média destes últimos é de 7 a 9 meses com terapêutica combinada, em casos raros, de 2 anos¹². Nos últimos 20 anos os progressos terapêuticos permitiram aumentá-la em 2 meses¹⁴.

As novas aquisições no âmbito da biologia molecular, da genética, da imagiologia, permitem-nos ter esperança de melhoria deste panorama, sobretudo no diagnóstico pre-

coce, na quimioprevenção e na terapêutica. Não é claro que o diagnóstico implique uma maior sobrevivência; novas técnicas trouxeram uma melhoria do diagnóstico precoce. Com a TC espiral detectam-se pequenos nódulos em pessoas de risco assintomáticas; no estudo em 1000 indivíduos de risco foram detectados 27 CP no estadio I, 23 por TC espiral e apenas 7 por telerradiografia do tórax³⁰.

Temos assistido também ao aparecimento de novos marcadores (Quadro II), marcadores de detecção precoce (hnRNP, gene FIHT, Ras, p53, receptores do ácido retinóico, outros), marcadores de diagnóstico (neuroendócrinos, citoceratinas, TTF-1, marcadores das células mesoteliais), marcadores de prognóstico (Ras, HER/c-erbB, Met/HGFR, p53, etc.) e marcadores preditivos (Ras, p53, HER-2/c-erbB2/neu, etc.). Apesar destes avanços na biologia molecular, a aplicabilidade clínica é ainda controversa; devemos encará-los como hipóteses para o futuro³⁶.

Muito se tem especulado nos últimos tempos sobre quimioprevenção no cancro do

Quadro II - Marcadores tumorais

(Adaptado de P Iyengar *et al* - Surgical Oncology 2002; 11:167-179)

Objectivo	Marcadores
Detecção precoce	hnRNP, gene FIHT, Ras, p53, receptores do ácido retinóico, outros
Diagnóstico	Neuroendócrinos, citoceratinas, TTF-1, marcadores das células mesoteliais
Prognóstico	Ras, HER/c-erbB, Met/HGFR, p53, etc.
Preditivos	Ras, p53, HER-2/c-erbB2/neu, etc

Quadro III - Novos grupos de fármacos para o tratamento do cancro do pulmão

(Adaptado de F R Hirsch *et al* e P A Bunn *et al*)

Inibidores dos RFCE
Inibidores da angiogénese
Inibidores das metaloproteinases da n
Inibidores da transferase do farnes
Inibidores da COX-2
Marcadores da proliferação/ciclos cel

pulmão, entendendo-se como tal o uso de substâncias específicas naturais ou sintéticas com o objectivo de reverter, suprimir ou prevenir a progressão da doença para uma forma invasiva. No entanto, e de acordo com Kejje e col³⁸, “Não há agentes com eficácia comprovada na prevenção do cancro do pulmão. Vários estudos clínicos e intervenções em comunidades são promissores na redução da incidência do cancro do pulmão através da evicção tabágica e prevenção”.

Novos fármacos tem sido ensaiados (Quadro III), numa tentativa de encontrar fármacos mais eficazes e menos tóxicos. Inibidores dos EGFR (receptor do factor de crescimento epidérmico), Inibidores da angiogénese, Inibidores das metaloproteinases da matrix, inibidores da farnesil transferase, inibidores da COX-2 e marcadores da proliferação/ciclos celulares, são alguns dos grupos de fármacos em investigação dirigidos a alvos específicos^{9, 31}.

Infecções não tuberculosas

Os anos oitenta viram surgir uma nova pandemia provocada pelo **vírus da imunodeficiência humana**. Esta nova doença infecciosa, síndrome de imunodeficiência humana adquirida, caracterizada por uma profunda diminuição dos mecanismos de defesa celular, mostrava-se rapidamente mortal e começou por atingir predominantemente os homossexuais, mas também indivíduos submetidos a transfusões de sangue e toxicod dependentes de drogas endovenosas. A pandemia rapidamente passou a atingir outros grupos, não poupando actualmente nenhuma comunidade. À comunidade científica foram disponibilizados meios como até então não se tinha visto e os

progressos científicos na área do diagnóstico, da terapêutica e da prevenção foram imensos⁵⁷, de tal como que actualmente a SIDA é considerada uma infecção crónica. O desafio actual passa pela preparação de uma vacina e sobretudo pelo combate à doença nos 2 continentes mais atingidos e também economicamente menos preparados para enfrentar este flagelo, a África Subsariana e a Ásia. No Quadro IV estão assinalados os avanços mais marcantes na área do VIH.

Em 2003 fomos confrontados com uma epidemia de pneumonia de características evolutivas incomuns, a SARS (*severe acute respiratory syndrome*). As manifestações clínicas são idênticas às de outras pneumonias de etiologia viral, mas a mortalidade na ordem dos 5 a 10% e o pessoal de saúde particularmente atingido. Identificada no Vietname, mas com início na China, rapidamente atingiu outras áreas da região e do globo,

Quadro IV - Avanços na área do VIH

SIDA
1981 – 1.ª descrição de 5 casos de <i>Pneumocystis carinii</i> em homens homossexuais
1982 - Síndrome de imunodeficiência adquirida
1983 - Isolamento de um vírus em doente com SIDA
1985 - 1º teste diagnóstico aprovado pela FDA
1987 - Aprovação do AZT
1991 - Aprovação da didanosina e zalcitabina: primórdios da terapêutica combinada
1995 - Aprovação do 1º inibidor de proteases - saquinavir
1996 - Carga viral e valor prognóstico
1998- Efavirenz
2000 - OMS: 36,1 milhões VIH-SIDA 21,8 falecidos

com particular incidência no Canadá. Perante a rapidez da transmissão e a elevada mortalidade, assistimos a uma conjugação de esforços coordenados pela Organização Mundial de Saúde. Em pouco tempo e graças aos avanços da biologia molecular foi identificado o agente como um *Corona vírus* (SARS-associated *Coronavirus* CoV), conhecido o hospedeiro e o modo de transmissão, conhecido o período de incubação, de 5 a 15 dias²¹. Não existe de momento tratamento específico nem vacinação e fica a dúvida sobre o futuro da epidemia. A eficácia do sistema de vigilância, a rapidez das comunicações e uma acção concertada a nível mundial traduziram-se numa rápida contenção da epidemia, devendo servir de marco na história da medicina no que se refere à importância da conjugação dos esforços.

Tuberculose

A **tuberculose** constitui ainda um enorme problema em todo o Mundo. De acordo com dados da OMS, a incidência global da tuberculose tem aumentado 0,4% por ano, mais rapidamente na África subsariana e nos países da ex-URSS^{13, 15, 73}. Existem em todo o Mundo 2 biliões de infectados, 8,4 milhões de casos novos/ano e 2 milhões de mortes por ano. As mortes por tuberculose correspondem a 7% de todas as mortes e a 26% das mortes evitáveis nos países em desenvolvimento^{13, 15, 22, 66}.

O ano de 2002 foi o de maior mortalidade por tuberculose, com cerca de 2 milhões de pessoas falecidas. Anualmente, ocorrem cerca de 1,6 milhões de casos de tuberculose na África subsariana, 3 milhões no Sudeste Asiático e mais de um quarto de milhão na Europa Oriental^{13, 15, 64, 65}. De acordo com os

dados publicados pela OMS, o número de casos novos notificados e de casos novos de doentes bacilíferos continua a aumentar, particularmente em África e na Ásia^{66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73}, assistindo-se a um decréscimo nos países da América do Norte e da Europa. Quanto às estimativas para os próximos 20 anos, calcula-se que cerca de 1000 milhões de pessoas serão infectadas, mais de 150 milhões vão adoecer e 36 milhões irão morrer de tuberculose, se a luta não for intensificada⁶⁴.

Actualmente, para combater a tuberculose, para além dos esforços organizativos imprescindíveis, alguns avanços técnicos são necessários e estão em curso: novas terapêuticas, métodos de diagnóstico mais céleres e vacinas mais eficazes são alguns dos desafios que actualmente temos pela frente e para os quais existem algumas respostas em curso (Quadro V).

Devido a esta situação, aumentou o interesse pela investigação científica na área da tuberculose. São várias as insuficiências existentes na actualidade, como sejam a demora do diagnóstico, a inexistência de novos fármacos e a necessidade de vacinas mais eficazes do que a BCG. Procuram-se novos métodos de diagnóstico, mais rápidos, mais específicos e mais sensíveis, novos tratamentos mais eficazes, novas vacinas com maior capacidade de protecção.

Quadro V - Necessidade na área da tuberculose

Novos métodos de diagnó
Tratamentos mais eficaz
Vacina mais eficaz

Os métodos de diagnóstico até agora mais usados, o exame directo, cultural e identificação não satisfazem as actuais necessidades de maior rapidez, simplicidade, sensibilidade e especificidade. Daí a procura de novos métodos de diagnóstico. No entanto, embora estes métodos sejam muito mais rápidos, recorrem todos eles a técnicas de biologia molecular e, muitos deles, a radioisótopos. São técnicas complexas e dispendiosas que no momento actual não permitem a sua generalização, mas são uma importante mais valia em laboratórios de investigação^{25, 76}. Têm-se desenvolvido novas técnicas de diagnóstico baseadas nas alterações da cor e da fluorescência de corantes, alterações resultantes da libertação de dióxido de carbono ou de consumo de oxigénio pela replicação das microbactérias, métodos que têm a vantagem de não usarem isótopos⁵⁰. São diversos os fármacos que actualmente se posicionam como podendo ter interesse no tratamento da tuberculose. Alguns são fármacos com efeitos já conhecidos noutros agentes infecciosos, mas outros pertencem a novos grupos^{1, 2, 7, 25}.

No grupo das quinolonas, a ciprofloxacina, a ofloxacina, a levofloxacina e a sparfloxacina têm alguma eficácia, para além duma boa biodisponibilidade por via oral e são bem toleradas. Das novas fluorquinolonas, a moxifloxacina mostra-se a mais promissora em termos de actividade contra o *Mycobacterium tuberculosis*; tem igualmente uma boa biodisponibilidade, é bem tolerada e tem boa penetração nos líquidos orgânicos do aparelho respiratório.

Quanto às oxazolidonas, são uma classe de antibióticos que interfere com a síntese proteica.

Os nitroimidazóis, quimicamente relacionados com o metronidazol, parecem ter actividade sobre os *Mycobacterium tuberculosis* dormentes. O PA-824 tem uma actividade semelhante à INH, é activa sobre as MDR e actua sobre as fases activas e latentes do *Mycobacterium tuberculosis*.

Quanto à ligase do isocitrato, uma enzima necessária ao estabelecimento da tuberculose infecção, poderão ter interesse, no futuro, fármacos capazes de a inibirem^{1, 2, 7, 25}. Na ausência de fármacos de eficácia realmente comprovada, tem-se procurado outras medidas que permitam aumentar a eficácia dos fármacos disponíveis (Quadro VI). Sistemas alternativos de libertação de fármacos, imunomodulação e imunoterapia são algumas das vias avaliadas. A administração de INH e PZA sob a forma de

Quadro VI - Tipo de intervenções que visam aumentar a eficácia do tratamento

(Adaptado de ATS/CDC/IDSA - Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603)

Sistemas alternativos de libertação de fármacos	Libertados por liposomas Aerossóis
Imunomodulação	Talidomida, Pentoxifilina Citocinas "protectoras" Moléculas anti-adesão (Anti-ICAM-1)
Imunoterapia	<i>M vaccae</i> mortas pelo calor

polímeros biodegradáveis implantados subcutaneamente, a administração conjunta de fármacos com liposomas de modo a permitir a libertação dos fármacos directamente no local da infecção e a administração dos fármacos sob a forma de micropartículas para inalação são algumas das vias^{1, 2, 7, 25}.

No campo da imunomodulação, e dado o efeito deletério do TNF-alfa na tuberculose associada ao VIH, experimentaram-se a talidomida (aumenta o peso dos doentes) e a pentoxifilina (reduz a carga viral), fármacos inibidores da produção desta citocina.

As citocinas protectoras, por seu lado, mostraram um efeito adjuvante à quimioterapia nas formas resistentes^{1, 2, 7, 25}.

Os conhecimentos adquiridos nos últimos anos sobre a imunologia da tuberculose e os novos conhecimentos na área da biologia molecular e da genómica permitiram-nos conhecer melhor a expressão e regulação das proteínas do *Mycobacterium tuberculosis*. O desenvolvimento de novos modelos animais permitiram progredir no desenvolvimento de novas vacinas, actualmente em fase de ensaio. Finalmente, novas técnicas permitiram criar novas vacinas eficazes em modelos animais e trouxeram a esperança à sua aplicação no Homem.

Quanto às vacinas vivas atenuadas, muitas são produzidas com micobactérias avirulentas ou atenuadas, outras mutantes auxotróficos de virulência reduzida devido à falta de genes funcionantes, outras ainda pela adição de genes ao BCG ou ainda por transferência de genes^{42,54}.

Comentários

Nos últimos 100 anos todas as ciências conheceram um progresso imenso e a

medicina mudou completamente do estado de uma arte para uma ciência cada vez mais sólida. Tudo aponta para que nos próximos anos novos conhecimentos continuem a dar um contributo importante na resolução de muitos dos problemas de saúde que temos de enfrentar. No entanto, nestes tempos de profunda mudança de mentalidades e dos sistemas de saúde, é fundamental ter presente que todo o progresso só faz sentido se servir o Homem, já que, e citando a OMS, “Todos têm o direito ... de partilhar os avanços e benefícios da ciência”.

Bibliografia

1. Agrawal S, Thomas NS e col. Antituberculosis drugs and new drug development. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:142-147
2. ATS/CDC/IDSA: Treatment of Tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003;167:603-662
3. Baganha MF. Terapêutica substitutiva em Pneumologia. *In Tratado de Pneumologia*. Gomes MJM e Sotto-Mayor R. Ed. Lisboa, 2003
4. Barnes PJ. Future advances in COPD therapy. *Respiration* 2001;68:441-448.
5. Barnes PJ – New directions in allergic diseases: mechanism-based anti-inflammatory therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:5
6. Barnes PJ. New targets for future asthma therapy. *In New and exploratory therapeutic agents for asthma*. Ed. Michael Yeadon e Zuzana Diamant. Chapter 13. Pag 361. 2000. Marcel Dekker
7. Bastian I, Stapledon R, Colebunders R Current thinking on the management of tuberculosis. *Curr Op Pulm Med* 2003;9(3):186-192
8. Biernacki WA, Kharatinov SA, Barnes PJ. Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. *Thorax* 2003;58(4):294-298
9. Bunn Pajr, Soriano A, Johnson G, Heashey L. New therapeutic strategies for Lung Cancer: Biology and Molecular Biology Come of Age. *Chest* 200;117:163S-168S
10. Bush A, Geddes D. Cystic fibrosis in adolescence.

- In Eur Respir Mon 2002;19:225-253;
11. Busse W. Anti-immunoglobulin E (Omalizumab) therapy in allergic asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;164:512-517
 12. Carney D N e col. Lung cancer-time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002;346 (2):126-128
 13. Cegielski JP, Chin D, Espinal MA e col. The global tuberculosis situation. Progress and problems in the 20th century, prospects for the 21st century. *Infectious Dis Clin North Am* 2002;16(1):1-58
 14. CHUTE JP, Chen T, Feigal E *et al.* *J Clin Onc* 1999;17:1794-1801
 15. Corbett EL, Watt CJ e col- The growing burden of tuberculosis. Global trends and Interactions with the HIV Epidemic. *Arch intern Med* 2003;163:1009-1021
 16. Creuwels LAJM, Van Golde LMG, Haagsman HP. The pulmonary surfactant system: biochemical and clinical aspects. *Lung* 1997;175:1-39
 17. Croxton TL, Weinmann GG e col. NHLBI Workshop Summary. Clinical Research in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Needs and Opportunities. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1142-1149
 18. Crystal RG. Research opportunities and advances in Lung Diseases. *JAMA* 2001;285(5):612-618
 19. Curley AE, Halliday HL. The present status of exogenous surfactant for the newborn. *Early Hum Dev* 2001;61(2):67-83
 20. de Boer WI, Sont JK *et col.* Monocyte chemoattractant protein-1, interleukin 8 and chronic airways inflammation in COPD. *J Pathol* 2000;190:619-626
 21. Razen JM. SARS-Looking back over the first 100 days. *N Engl J Med* 2003;349(4):3193-20
 22. Dye C, Scheele S, Dolin P e col. Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence and mortality by country. *JAMA* 1999;282(7):677-686
 23. Fujiwara T, Maeta H e al.. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980;1:55-59
 24. Goldhaber SZ – Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339:93-104
 25. Grange JM, Zumla A. Advances in the management of tuberculosis: clinical trials and beyond. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:193-197
 26. Griffith lg, Grodzinsky AJ. Advances in Biomedical Engineering. *JAMA* 285(5):556-561
 27. Grootendorst DC, Gauw SA, Benschop N e col. Efficacy of the novel phosphodiesterase-4 inhibitor BAY 19-8004 on lung function and airway inflammation in asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16(6):341-347
 28. Hay DWP. Chronic obstructive pulmonary disease: emerging therapies. *Curr Opin Chem Biol* 2000;4:412-419
 29. Hay DWP, Sarau HM. Interleukin-8 receptor antagonists in pulmonary diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:242-247
 30. Henschke CI e Mccauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, Mcguinness G, Mierrinen OS, e col. Early Lung Cancer Action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354:99-105.
 31. Hirsch FR Fisher JR, Niklinsky J, Zochbauer-Muller S. Futures developments in the treatment of lung cancer. *Lung cancer* 2002;38:S81-S85.
 32. Holgate ST. The role of IgE in allergen-induced inflammation and the potential for intervention with a humanized monoclonal anti-IgE antibody. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1344
 33. Holgate ST, Chuchalin AG, Lotvall J e col. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;43(4):632-638
 34. Holgate ST, Corne J, Jardieu P, Fick RB, Heusser C. Treatment of allergic airways disease with anti-IgE. *Allergy Suppl* 1998;45:83
 35. Holgate S. Therapeutic options for persistent asthma. *JAMA* 2001;285:2637
 36. Iyengar P, TSAO MS – Clinical relevance of molecular markers in lung cancer. *Surgical Oncology* 2002;11:167-179
 37. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, e col. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:385-691
 38. Kejjey e col. Prevention of Lung Cancer. Summary of Published Evidence. Kejjey MJ, McCrory DC. *Chest* 2003;123:50S-59S
 39. Kerstjens HAM, Groen HJ, Bij W. Recent advances:Respiratory Medicine. *BMJ* 2001;323:1349-53
 40. Kharatinov SA, Barnes PJ. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. *Biomarkers* 2002; 7(1):1-32
 41. Knowles MR e col. A controlled study of adenovirus-vector-mediated gene transfer in the nasal epithelium of patients with Cystic fibrosis. *N Engl J Med*

- 1995;333:823-31
42. Letvin NL, Bloom BR, Hoffman SL. Prospects for vaccines to protect against AIDS, Tuberculosis and Malaria. *JAMA* 2001;285(5):606-611
43. Matthay RA. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158:1369-1373
44. Merrill JD, Ballard RA. Pulmonary surfactant for neonatal respiratory disorders. *Curr Opin Pediatr* 2003;15(2):149-154
45. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Saúde. Lisboa 2003
46. Montushci P, Collins JV e col. *Am J. Resp. Crit. Care Med.* 2000; 16:1175-1177
47. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1498-1504
48. National Institutes of Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organization. Workshop Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2002
49. National Institutes of Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organization. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Workshop Report. Publication Number 2701.2001
50. Piersimoni C, Scarparo C, Cichero P, Pezzo MD, Covelli I, Gesu G e col. Multicentre evaluation of the MB-Redox médium compared with radiometric BACTEC system, mycobacteria growth indicator tube (MGIT) and Lowenstein-Jensen médium for detection and recovery of acid-fast bacilli. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:293-299
51. Rastjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681-689;
52. Reynolds HY. Use of bronchoalveolar lavage in Humans – Past necessity and future imperative. *Lung* 2000;178:271-293
53. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS e col. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066-73
54. Rook Ga W, Seah G, Ustianowski A. M tuberculosis: immunology and vaccination. *Eur Respir J* 2001; 17:537-557
55. Rubin BK. Emerging therapies for Cystic Fibrosis Lung Disease. *Chest* 1999;115:1120-1126
56. Scotet V *et al.* Neonatal screening for cystic fibrosis in Brittany, France: assessment of 10
57. Sepkowitz KA. AIDS – The First 20 Years. *N Engl J Med* 2003;344(23):1764-1772
58. Silbaugh SA, Stengel PW, Cockerham SL *et col.* Pharmacological actions of the second generation leukotriene B4 receptor antagonist LY 29311: in vivo pulmonary studies. *Arch Pharmacol* 2000;361:397-404
59. Smith DL, Deshazo RD. Bronchoalveolar lavage in asthma. An update and perspective. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:523
60. Spina D. Phosphodiesterase-4 inhibitors in the treatment of inflammatory lung disease. *Drugs* 2003; 63(23):2575-94
61. Tempany CMC, McNeil BJ. Advances in biomedical Imaging. *JAMA* 2001;285(5):562-567
62. Vecchiarelli A, Dottorini M, Pietrela D, Cociani C, Eslami A, Todisco T, Bistoni F. Macrophage activation by N-acetyl-cysteine in COPD patients. *Chest* 1994 Mar;105(3):806-11
63. Wenzel SE. New approaches to anti-inflammatory therapy for asthma. *Am J Med* 1998;104:287
64. WHO.who.int/mediacentre/factsheets/whol04/en
65. Woods GL. The mycobacteriology laboratory and new diagnostic techniques. *Infectious Dis Clin North America* 16(1):127-143;2002
66. World Health Organization. Global DOTS expansion plan. Progress in TB control in high burden countries, 2001 WHO/CDS/STB/2001.11.2001.
67. World Health Organization. Global tuberculosis Control, WHO Report 1997. Geneva. Switzerland.
68. World Health Organization. Global tuberculosis Control, WHO Report 1998. Geneva. Switzerland.
69. World Health Organization. Global tuberculosis Control, WHO Report 1999. Geneva. Switzerland.
70. World Health Organization. Global tuberculosis Control, WHO Report 2000. Geneva. Switzerland.
71. World Health Organization. Word Cancer Report. Ed Stewart BW, Kleihues P. 2003.
72. WU H *et al.* Surfactant proteins A and D inhibit the growth of Gram negative bacteria by increasing membrane permeability. *J Clin Invest* 2003;111:1589-1602.
73. Zheng X, Roberts GD. Diagnosis and susceptibility testing. In tuberculosis and nontuberculous mycobacterial. Infections. 4th edition. Editor David Schlossberg. WB Saunders Company. Philadelphia. 1999.