



## ARTIGO DE REVISÃO

# Exposições ambientais adversas no início da vida e suas repercussões na saúde respiratória do adulto

Helena Teresinha Mocelin <sup>a,b,\*</sup>, Gilberto Bueno Fischer <sup>a,b,c</sup>, Andrew Bush <sup>d,e</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Departamento de Pediatria, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>b</sup> Hospital da Criança Santo Antônio, Seção de Pneumologia Pediátrica, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Programa de Pós-Graduação em Pediatria, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>d</sup> Imperial College London, Faculty of Medicine, National Heart and Lung Institute, Section of Paediatrics, Londres, Reino Unido

<sup>e</sup> Royal Brompton Hospital, Department of Paediatric Respiratory Medicine, Londres, Reino Unido

Recebido em 10 de novembro de 2021; aceito em 11 de novembro de 2021

### PALAVRAS-CHAVE

Exposições ambientais;  
Exposições na primeira infância;  
Origem precoce da doença;  
Poluição do ar;  
Doenças respiratórias;  
Função pulmonar

### Resumo

**Objetivo:** Revisar na literatura os problemas ambientais na infância que impactam a saúde respiratória de adultos.

**Fonte dos dados:** Revisão não sistemática incluindo artigos em inglês. Não foram utilizados filtros de busca em relação à data de publicação, mas foram selecionadas principalmente publicações dos últimos 5 anos.

**Síntese dos dados:** Nesta revisão, apresentamos as vias de exposição e como ocorre o dano dependendo do estágio de desenvolvimento da criança; descrevemos os principais poluentes ambientais - fumaça de tabaco, material particulado, poluição do ar associada ao tráfego, experiências adversas na infância e nível socioeconômico. Apresentamos estudos que avaliaram as repercussões no sistema respiratório de adultos decorrentes da exposição a fatores ambientais adversos na infância, tais como: aumento da incidência de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), asma e alergias; e, declínio na função pulmonar. Ressaltamos que as evidências demonstram que as doenças respiratórias do adulto quase sempre têm sua origem na infância. Por fim, enfatizamos que os profissionais de saúde devem conhecer, diagnosticar, monitorar e prevenir a exposição tóxica de crianças e mulheres.

**Conclusão:** Concluímos que é necessário reconhecer os fatores de risco e intervir no período de maior vulnerabilidade à ocorrência dos efeitos nocivos das exposições ambientais, para prevenir, retardar o aparecimento ou modificar a progressão das doenças pulmonares ao longo da vida e na idade adulta.

2255-5536/© 2021 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome da Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.11.005>

\* Autor para correspondência.

E-mail: [helenatm@ufcspa.edu.br](mailto:helenatm@ufcspa.edu.br) (H.T. Mocelin).

2255-5536/© 2021 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome da Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A poluição ambiental é reconhecida como uma emergência de saúde global que afeta países de alta e baixa renda. A exposição a fatores de risco ambientais contribui para o aparecimento e progressão de doenças respiratórias.<sup>1</sup>

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que 4,2 milhões de mortes anuais são atribuídas à exposição à poluição ambiental.<sup>2</sup>

As condições ambientais no útero e na primeira infância são críticas para o indivíduo atingir o potencial de crescimento e função pulmonar e determinarão o futuro da criança. Crianças expostas a poluentes desde o período pré-natal são particularmente vulneráveis a determinados riscos.<sup>3</sup> A exposição ocorre através da interação com o meio ambiente durante o processo natural de crescimento e desenvolvimento. A exposição ambiental adversa neste período crítico da vida determinará mudanças estruturais e funcionais no sistema respiratório. A associação de exposição ambiental, pré-natal ou perinatal, com resultados adversos ao nascimento, como parto prematuro, baixo peso ao nascer e defeitos de desenvolvimento pulmonar, está bem documentada.<sup>4</sup>

Estudos epidemiológicos demonstram que as doenças respiratórias que se manifestam em adultos, na maioria das vezes têm origem no período pré-natal e no início da vida.<sup>5-7</sup>

Exposições adversas na infância afetam a saúde respiratória do adulto, resultando em aumento do risco de doenças respiratórias crônicas não transmissíveis, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma; envelhecimento pulmonar com declínio acelerado ou prematuro da função pulmonar; e, redução da expectativa de vida.<sup>3,8,9</sup>

Poluição ambiental, poluentes internos (especialmente exposição à fumaça do tabaco), poluição relacionada ao tráfego podem causar problemas neonatais e doenças respiratórias que terão consequências na vida adulta. Muitos estudos mostram associações entre a exposição ao tabaco ambiental no período fetal causando maior risco de prematuridade e declínio precoce da função pulmonar em adultos.<sup>10-13</sup>

Nesta revisão, abordaremos como a exposição a riscos ambientais no início da vida pode ter um impacto na saúde respiratória do adulto. Os efeitos resultantes de infecções respiratórias e exposição tardia e na idade adulta não serão abordados.

## Epidemiologia

Na faixa etária pediátrica, a exposição tende a ser diária, persistente e na maioria dos casos não pode ser evitada. Em 2021, 91% da população mundial vivia em locais com níveis de poluição acima dos limites recomendados pelas diretrizes da OMS. A intensidade da exposição aos poluentes atmosféricos varia de acordo com as regiões geográficas e as condições domiciliares. Os países de renda baixa e média têm exposições mais altas. Metade da população mundial está exposta à fumaça interna de fogueiras e fogões a lenha, responsável por até 1,5 milhão de mortes prematuras anualmente.<sup>14</sup> Na África, 80% das crianças vivem em casas com fontes de energia sujas. Cerca de 12,9 milhões de mulheres estão potencialmente expostas a lixo eletrônico tóxico que as coloca em risco e também seus filhos.<sup>2,15,16</sup>

Em 2017, 42% da população mundial foi exposta a material particulado fino (MP2,5) acima dos limites recomendados pela OMS e 43% foi exposta ao ozônio. Na Europa, em 2021, 84% da população foi exposta ao MP2,5 e 9% ao dióxido de nitrogênio, acima dos limites desta diretriz.<sup>8</sup>

Estima-se que 24% das mortes estão associadas a condições ambientais.<sup>1</sup> Na Europa, ocorrem 400.000 mortes prematuras/ano, causadas pela poluição do ar. Estima-se que a expectativa média de vida de um europeu seja reduzida em um ano devido à poluição atmosférica. Uma proporção considerável de mortes prematuras em cidades europeias poderia ser evitada anualmente, reduzindo as concentrações de poluição do ar. Deve-se considerar que qualquer morte e perda de anos de vida saudável não são aceitáveis, pois ambas são evitáveis. Além disso, não há limite de exposição seguro abaixo do qual a poluição do ar não seja prejudicial à saúde humana.<sup>8</sup>

## A criança e o meio-ambiente

Os poluentes originam-se da poluição do ar; água, saneamento e higiene inadequados; produtos químicos perigosos e resíduos; radiação; bem como ameaças emergentes, como lixo eletrônico.<sup>16</sup>

As crianças são particularmente vulneráveis à poluição ambiental, pois recebem uma dose proporcionalmente maior do que um adulto exposto ao mesmo ambiente e, frequentemente, o efeito adverso é maior devido à sua menor capacidade de metabolizar e excretar a substância tóxica.<sup>4</sup> Recém-nascidos e crianças pequenas apresentam maior frequência respiratória e, proporcionalmente, inalam uma dose maior de poluentes do que crianças maiores e adultos no mesmo ambiente. Quando se exercitam ao ar livre, as crianças ficam mais expostas aos poluentes do ar, pois têm uma superfície pulmonar relativamente maior em comparação ao tamanho do corpo.<sup>3,4</sup>

## Vias de exposição a insultos ambientais

### Transplacentária

A barreira placentária tem uma função protetora para o feto, mas não é completa. Substâncias tóxicas inaladas pela mãe ou absorvidas pela mucosa oral materna passam diretamente para a corrente sanguínea materna e atingem a circulação fetal.<sup>3,4</sup>

### Leite materno

É o alimento ideal para bebês, mas pode conter substâncias nocivas. Compostos químicos solúveis em água e lipídeos podem ser transferidos para o leite materno, como pesticidas organoclorados, metais, solventes, etc.<sup>3,4</sup>

### Ingestão de água e alimentos contaminados e ingestão não nutritiva

Faz parte do desenvolvimento normal da criança levar objetos e mãos à boca, o que pode favorecer a ingestão de poeira doméstica, terra e contaminantes químicos presentes nos objetos.<sup>3,4</sup>

### Cutânea

Lactentes e crianças pequenas possuem área de superfície corporal proporcionalmente maior do que adultos e crianças maiores, com maior área de exposição por quilograma de peso e possuem imaturidade nas funções protetoras da pele e do tecido subcutâneo. Além disso, eles podem ter mais áreas descobertas da superfície da pele e estão em maior contato com

partículas de poeira doméstica, terra, produtos químicos como pesticidas e produtos de limpeza.<sup>3,4</sup>

### Inalada

Os poluentes atmosféricos podem se acumular nas vias respiratórias ou passar pelos tecidos pulmonares, dependendo do tamanho e da natureza química dos poluentes. Partículas ultrafinas podem passar para a corrente sanguínea e atingir órgãos distais.<sup>3,4</sup>

## O sistema respiratório

A morfogênese pulmonar começa no período embrionário do desenvolvimento fetal, 3 a 4 semanas após a concepção, enquanto o crescimento e a maturação continuam até a idade de 18-20 anos. O desenvolvimento pulmonar é subdividido em cinco diferentes períodos de morfogênese com base nas características morfológicas: Estágio pseudoglandular (6-17s) - Brônquios, bronquíolos e túbulos acinares; Canalicular (16 a 26s) - estruturas acinares; Sacular (26 a 36s) - sáculos e alvéolos e diferenciação celular e; Alveolar - após 36 semanas pós-concepção e continua durante o crescimento somático.<sup>4,17</sup>

A partir da 36ª semana após a concepção, ocorre maior crescimento e expansão dos ácinos pulmonares e desenvolvimento da rede capilar distal. Nesta fase, o pulmão cresce principalmente devido à septação, proliferação e adelgaçamento das paredes alveolares, bem como ao alongamento e alargamento luminal das vias aéreas condutoras.<sup>4</sup> O sistema respiratório não está totalmente desenvolvido ao nascimento e o crescimento pulmonar ocorre principalmente no período pós-natal. A exposição ambiental adversa na fase pseudoglandular interfere no desenvolvimento estrutural das vias aéreas e exposições posteriores podem causar espessamento brônquico e hiperresponsividade após o nascimento.<sup>4</sup>

## Como ocorrem os danos ao sistema respiratório?

O sistema respiratório é vulnerável à exposição ambiental, que ocorre tanto no período pré-natal quanto no pós-natal, principalmente nos primeiros 18 a 24 meses de vida.<sup>4,18</sup>

O grau de impacto causado pela exposição adversa varia e depende do período de exposição. Sly et al. chamam esse período de “janela de suscetibilidade”.<sup>3</sup> Seria o período em que determinada exposição ambiental pode causar anormalidade estrutural ou funcional, resultando em comprometimento da saúde respiratória. Ocorrendo fora desse período, o poluente teria muito menos efeito.<sup>3</sup>

A vulnerabilidade individual a uma determinada exposição pode ser influenciada pelo estágio de desenvolvimento da criança (pré-natal, bebê, criança); tipo e via de exposição; por fatores genéticos e epigenéticos; comorbidades; estado nutricional; e condições sociodemográficas. Fatores transgeracionais, pré-concepção, também têm efeitos deletérios no desenvolvimento pulmonar. A saúde pulmonar pode ser afetada por diversos mecanismos, como a interrupção do potencial de crescimento pulmonar, modulação da função, modificação da expressão gênica e alteração dos mecanismos fisiopatológicos das vias aéreas.<sup>3</sup> Além disso, o sistema respiratório não funciona de forma isolada. Fatores que causam disfunção do sistema imunológico, o sistema nervoso central, também podem ter consequências para problemas e doenças respiratórias.<sup>3,4</sup>

## Qual é o impacto dos problemas ambientais na saúde respiratória?

As principais consequências dos danos ambientais na saúde respiratória do adulto estão associadas à perda da função pulmonar e a doenças como DPOC e asma.

### Prejuízos da função pulmonar

A avaliação da função pulmonar pela espirometria, comumente apresentada como Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF1) e Capacidade Vital Forçada (CVF), permite uma medida indireta do crescimento pulmonar. Os volumes pulmonares aumentam desde a infância até a idade de jovem adulto, com valores máximos atingidos aos 20-25 anos de idade, permanecendo em um platô por cerca de 5 anos e diminuindo gradativamente com o envelhecimento. Este processo é denominado trajetória da função pulmonar. Essa diminuição da função pulmonar varia entre os indivíduos e é impactada por fatores genéticos e ambientais que, por sua vez, influenciam tanto o desenvolvimento quanto a progressão da DPOC.

A função pulmonar no início da vida (ao nascimento e aos 4-6 anos) pode prever o volume pulmonar máximo que uma pessoa irá alcançar ao atingir o platô.<sup>19</sup> Em adultos, o VEF1 baixo está associado a maior morbimortalidade.<sup>20</sup> A baixa função pulmonar no início da vida geralmente não se recupera e é um fator de risco para obstrução ao fluxo de ar na idade adulta.<sup>21</sup> Em raras circunstâncias, há potencial para recuperação. Exposições ambientais prejudiciais no início da vida podem causar redução no aumento esperado da função pulmonar na primeira infância e estão associadas a um risco aumentado de doenças respiratórias na idade adulta.

### DPOC

A DPOC é a principal causa de morbidade crônica e está entre as 3 principais causas de morte em todo o mundo. A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) define a DPOC como sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo devido a anomalias das vias aéreas e/ou alveolares, causadas pela exposição a partículas ou gases nocivos e influenciadas por fatores individuais, genéticos e ambientais.<sup>22</sup> Resulta de diferentes trajetórias ou suas combinações (avaliadas em adultos jovens): anormais ao nascimento; falha em atingir o platô espirométrico normal ou declínio acelerado da função pulmonar.<sup>7,21,23</sup> A exposição ao tabaco é um fator de risco para DPOC, mas há evidências de que não fumantes também desenvolvam a doença. Eventos prejudiciais que ocorrem na gravidez ou na infância têm o potencial de alterar o crescimento pulmonar e aumentar o risco de desenvolver a doença.<sup>6</sup>

### Asma

A asma é uma doença heterogênea caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Manifesta-se por sibilos, dificuldade ventilatória e pressão torácica, que variam com o tempo e em intensidade, associados à obstrução variável do fluxo aéreo expiratório. A obstrução pode se tornar permanente.<sup>24</sup>

## Exposições ambientais e saúde respiratória de adultos

Os principais poluentes ambientais, suas características e o resultado da exposição na saúde respiratória são apresentados a seguir.

### Exposição ao tabaco

A exposição ao tabaco afeta não apenas fumantes individuais, mas aqueles ao seu redor, incluindo contatos casuais em bares e, potencialmente, especialmente, mas não exclusivamente em mulheres, efeitos adversos transgeracionais. Como o tabaco contém muitos produtos químicos além da nicotina, é apenas no contexto de experimentos com animais que podemos ter certeza sobre qual(is) composto(s) é o agente causador. No entanto, a partir de dados com animais (abaixo), fica evidente que muitos efeitos adversos no feto são causados pela nicotina. O papel dos cigarros eletrônicos também deve ser considerado neste contexto; eles têm algumas toxicidades que se sobrepõem ao tabaco, alguns efeitos que são exclusivos desses dispositivos e muitos fornecem altas concentrações de nicotina. Portanto, a suposição deve ser que os cigarros eletrônicos são tão prejudiciais, senão mais, do que o tabaco convencional, ao menos até que se prove o contrário - e cabe à indústria de cigarros eletrônicos provar que são seguros, não aos pediatras provar que são inseguros, assim como a indústria farmacêutica tem que provar a segurança de um novo medicamento inalado.<sup>25</sup>

### Efeitos transgeracionais

A exposição mais precoce é devido ao tabagismo das avós, presumivelmente através de um efeito epigenético na linha germinativa, embora isso seja controverso. A prole dessa avó terá maior probabilidade de fumar e, conseqüentemente, de ter asma. No entanto, se ela tiver uma filha, mesmo que ela não fume, seus filhos têm maior probabilidade de ter asma. Se ela fuma, e eles também fumam, os efeitos sobre a função pulmonar das crianças são muito maiores.<sup>26,27</sup> Não se sabe se o mesmo efeito é visto em bisnetos.

### Efeitos pré-natais

#### Efeitos conhecidos da nicotina nos estudos com animais

A administração experimental de nicotina a diferentes modelos animais de gestação estabeleceu o seguinte:

- Há aumento do mRNA do colágeno tipo 1 e 3 e imunocoloração nas vias aéreas em desenvolvimento e no parênquima pulmonar; houve aumento do mRNA da elastina, mas não da proteína.<sup>28</sup>
- MUC5AC é superexpresso; isso é de particular interesse em termos de hipersecreção posterior de muco, um traço da doença pulmonar obstrutiva crônica que é cada vez mais reconhecido como importante.<sup>29</sup>
- Há um crescimento dissináptico das vias aéreas, as vias aéreas são anormalmente longas e há hiperresponsividade das vias aéreas (HRA) no período neonatal, independentemente da infecção ou exposição a alérgeno.<sup>30</sup> Isso é particularmente importante porque a HRA no período neonatal é fortemente preditiva de asma posterior e função pulmonar preju-

dicada em estudos humanos, e o crescimento dissináptico das vias aéreas está associado a piores desfechos da asma na infância e na vida adulta.<sup>31</sup>

- Há falha na septação secundária levando a enfisema de início precoce.<sup>32</sup> Estudos ainda não publicados medindo o tamanho alveolar utilizando hélio hiperpolarizado sugerem que filhos adolescentes de mães que fumaram durante a gravidez têm alvéolos anormalmente grandes
- Há aumento da espessura da parede das vias aéreas e perda de conexões alveolares às vias aéreas. Essas conexões estabilizam as vias aéreas por interdependência. Este achado foi confirmado em mortes precoces de bebês filhos de mães que fumaram durante a gravidez.<sup>33</sup>

#### Estudos em seres humanos sobre a exposição ao cigarro

- (Os componentes exatos dos cigarros que causam essas anormalidades não são conhecidos)
- Há aumento da reatividade das células mononucleares do cordão umbilical a alérgenos na prole de mães fumantes.<sup>34</sup>
- Há redução da função das citocinas e do receptor Toll-like associada à exposição pré-natal ao tabaco.<sup>35</sup> Crianças que subsequentemente desenvolvem sibilos no primeiro ano de vida com rinovírus, vírus sincicial respiratório ou outra infecção viral têm respostas reduzidas de interferon gama do cordão umbilical.<sup>36</sup>

#### Implicações de longo prazo da exposição pré-natal ao tabaco

Em resumo, os dados sobre a exposição ao tabaco no pré-natal são:<sup>10</sup>

- Baixo peso ao nascer, por si só um fator de risco independente para função pulmonar prejudicada e asma subsequente.
- Nascimento prematuro e pequeno para a idade gestacional. Os efeitos desses dois fatores podem ser objeto de uma revisão completa, e nem todos os seus efeitos são os mesmos, mas esses pacientes apresentam obstrução persistente ao fluxo de ar sem evidência de inflamação do Tipo 2 (a menos que haja coincidentemente um fundo atópico). Curiosamente, e relevante para os dados discutidos abaixo, há mais do que morbidade respiratória associada à prematuridade; doença cardíaca isquêmica precoce e insuficiência cardíaca são associações de displasia broncopulmonar.
- Obstrução do fluxo de ar no nascimento, também preditiva do desenvolvimento posterior de asma.
- Função imunológica alterada no nascimento (e discutida em mais detalhes abaixo).
- Sensibilização aos efeitos de estímulos adversos posteriores, como exposições ocupacionais.
- Maior probabilidade de comprometimento do crescimento pulmonar e posterior declínio acelerado da função pulmonar.
- Morbidade e mortalidade cardiovascular prematuras e por todas as causas.

Essas implicações podem ir além de mães que fumam, para mães não fumantes que são passivamente expostas ao tabaco. Por exemplo, dados da Bélgica mostraram muito claramente que, à medida que a exposição passiva à fumaça foi reduzida por uma série de novas leis, a taxa de partos prematuros caiu.<sup>11</sup> Essa é uma mensagem realmente importante; esses e outros dados enfatizam que fumar não afeta apenas o fumante, mas também o espectador inocente. Os pediatras devem ser defensores da prevenção dessas exposições.

## Efeitos da exposição à fumaça na infância

Os efeitos da exposição à fumaça sobre a morbidade respiratória na infância são bem conhecidos e foram resumidos em outro lugar; os pediatras estão totalmente familiarizados com eles e sabem que a exposição ao fumo deve ser minimizada.<sup>35</sup> De fato, a legislação antifumo reduz drasticamente as crises de asma em crianças. Recentemente, foi demonstrado de forma conclusiva que três fatores ambientais estão associados ao comprometimento do crescimento pulmonar e à progressão da sibilância no pré-escolar para asma em idade escolar; estes são sensibilização a aeroalérgenos, crises de sibilos graves e exposição à fumaça do tabaco, dos quais apenas o último é prontamente modificável.<sup>37</sup> O que é muito menos apreciado são as consequências de longo prazo, tanto respiratórias quanto sistêmicas, da exposição infantil à fumaça, discutidas em mais detalhes abaixo.

## Crescimento e desenvolvimento pulmonar

Um grande avanço recente nesse campo foi o uso de ferramentas matemáticas para delinear objetivamente as diferentes trajetórias de crescimento, permitindo que os dados falassem por si próprios, em vez de impor o viés do investigador. Estes identificaram tipicamente 4 a 6 trajetórias, embora deva ser observado que pelo menos alguns indivíduos parecem mudar a trajetória na infância. Combinando assim os estudos longitudinais de Manchester e Avon, quase 2.500 crianças, as quatro classes foram persistentemente altas, normais, abaixo da média e persistentemente baixas, das quais o grupo persistentemente alto tinha menos probabilidade de ter sido exposto ao tabaco.<sup>37</sup> Acoorte da Tasmânia, que se estende da primeira à sexta década de vida, delimitou seis: persistentemente alta, média, abaixo da média, persistentemente baixa, inicial abaixo da média com declínio acelerado e inicial baixa com crescimento acelerado e declínio normal.<sup>38</sup> A probabilidade da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC, 46%) ser maior no grupo abaixo da média, com declínio rápido, e a exposição infantil ao tabaco foi um fator nessa trajetória.

## Como a morbidade respiratória do adulto é determinada por eventos no início da vida

- Asma ocupacional: embora seja considerada uma doença puramente adulta, na verdade não é este o caso. Um importante estudo levantou a hipótese de que a desvantagem no início da vida sensibiliza para doenças pulmonares ocupacionais. Os pesquisadores utilizaram o questionário RHINE III sobre limpeza ocupacional em 13.499 indivíduos e descobriram que a desvantagem no início da vida (que incluía o tabagismo materno) estava associada a um risco aumentado de sibilância, asma de “início na idade adulta” (discutida abaixo) e DPOC autorreferida em 2.138 trabalhadores da limpeza. O efeito mais forte foi a desvantagem no início da vida.<sup>13</sup>
- Asma de “início tardio”: é uma condição muito relatada por médicos de adultos, mas na verdade ela não existe. No estudo de Tucson, a prevalência de asma diagnosticada pelo médico e a função das vias aéreas foram determinadas aos 22 anos; e 25% dos casos de asma ativa foram recentemente diagnosticados nessa idade (71% mulheres).<sup>39</sup> Entretanto, quando os dados obtidos prospectivamente foram examinados, a HRA e a baixa função das vias aéreas aos 6 anos de idade, início de sibilância aos 3-6 anos e sibilância persistentemente

te durante os primeiros seis anos de vida previram asma “recém-diagnosticada” aos 22 anos; e a maioria desses fatores está inequivocamente associada à exposição precoce ao tabaco. É muito claro que não se trata de “asma de início tardio”, mas de “doença recrudescente tardia das vias aéreas”, e as raízes precisam ser procuradas no início da vida.

## Por que os adultos têm DPOC?

As duas vias para a DPOC são o declínio acelerado da função pulmonar, que atinge um platô normal na idade de 20-25 anos (7% de risco de DPOC) e a taxa normal de declínio a partir de um platô reduzido (26% de risco).<sup>40</sup> O último é claramente o resultado de fatores presentes no início da vida, dos quais a exposição ao tabaco é um fator importante. No artigo clássico de Fletcher e Peto, o declínio acelerado foi atribuído ao tabagismo atual, que poderia ser interrompido se o paciente se abstivesse de fumar.<sup>7</sup> Embora, obviamente, fumar seja uma “COISA RUIM”, em muitos, mas não em todos os estudos de coorte de DPOC, não há efeito do tabagismo atual no declínio da espirometria. Em um estudo esclarecedor nas coortes de SPALDIA e ECRHS, a desvantagem inicial (incluindo tabagismo materno) foi associada a um declínio mais rápido na espirometria; como no estudo de Tucson, os efeitos pessoais do tabagismo foram potencializados pelo tabagismo materno.<sup>5,41</sup> Achados semelhantes foram relatados pelo estudo ECFS, em que o declínio acelerado da função pulmonar foi associado (entre outras exposições) à exposição precoce ao tabaco. É importante ressaltar que a ideia de que apenas parar de fumar quando adulto, por mais benéfico que seja, irá prevenir a DPOC simplesmente não é verdade. Em muitas coortes, não há sinal de que o tabagismo atual cause declínio acelerado na espirometria.<sup>42</sup>

## Mais do que somente pulmões: a função pulmonar reduzida é o “canário na mina de carvão”?

Baixa função pulmonar inicial, para a qual a exposição ao tabaco é provavelmente a causa principal, sem surpresa, está associada a desfechos respiratórios ruins em longo prazo (acima). Mas também está muito claro que uma redução no volume expirado forçado no primeiro segundo (VEF1) significa mais do que apenas uma perspectiva respiratória ruim. Está associada a aumento da morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares e por todas as causas; e isso não é surpreendente quando os efeitos adversos da nicotina em múltiplos órgãos são considerados.<sup>12</sup> Além disso, o mesmo estudo relatou um efeito transgeracional na espirometria - o VEF1 parental baixo foi fortemente preditivo do VEF1 da prole ( $r^2 = 0,28$ ), outro exemplo de como os fumantes envenenam não apenas a si próprios, mas aqueles ao seu redor e as futuras gerações por nascer.<sup>12</sup>

## Poluição do ar

A poluição do ar é a presença de um ou mais contaminantes na atmosfera, como poeira, gás, névoa, odor, fumaça ou vapor, em quantidade e duração que podem ser prejudiciais à saúde humana. Os poluentes produzem inflamação, estresse oxidativo, imunossupressão e mutagenicidade nas células, que podem afetar outros órgãos, causando doenças.<sup>15</sup> Os poluentes presentes no ar atmosférico são oriundos principalmente da atividade humana em áreas urbanas, proveniente de veículos automotores; e, em áreas não urbanas, queima de biomassa. As fontes de exposições am-

bientais naturais são derivadas de incêndios acidentais, tempestades de areia e raios elétricos que podem gerar óxidos de nitrogênio (NOx).<sup>15</sup> Os poluentes têm diferentes características físicas e químicas, dependendo do tipo de fonte de poluição. Os chamados primários são aqueles emitidos diretamente na atmosfera e produzidos principalmente por indústrias, termelétricas e veículos automotores. Os mais frequentes são dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>), óxidos de nitrogênio (NOx, NO e NO<sub>2</sub>), metais, monóxido de carbono (CO), compostos orgânicos voláteis (COV) e material particulado (MP). Os chamados secundários são aqueles originados de reações químicas entre poluentes de emissão veicular e industrial, como o NOx, que reage com compostos orgânicos voláteis (COVs) emitidos por veículos, solventes e indústria. O processo ocorre na presença de raios ultravioleta da luz solar, dando origem ao ozônio.<sup>15</sup> O dióxido de nitrogênio (NO<sub>2</sub>), um gás tóxico que causa inflamação significativa das vias aéreas, tem origem em processos de combustão (aquecimento, geração de energia e motores em veículos e navios). O dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>) é um gás produzido pela queima de combustíveis fósseis (carvão e óleo) para aquecimento doméstico, geração de energia e veículos.

A exposição pré-natal e no início da vida a poluentes, incluindo nicotina e poluição do ar, leva ao comprometimento da função pulmonar, que permanece amplamente alterada até a sexta década de vida. A exposição materna a poluentes atmosféricos está associada à diminuição da função pulmonar durante a infância, que pode ser ainda mais reduzida em adultos e, consequentemente, levar à DPOC.<sup>38</sup>

Tanto a poluição interna quanto a externa aumentam a chance de DPOC.

Fetos nascidos de mães expostas a poluentes ambientais apresentam risco aumentado de desfechos adversos do nascimento, como restrição do crescimento intrauterino, prematuridade, baixo peso ao nascer e defeitos de desenvolvimento pulmonar fetal.<sup>43,44</sup> Esses desfechos adversos estão associados ao desenvolvimento de doenças respiratórias de início tardio e redução da função pulmonar, além de aumentar a susceptibilidade aos efeitos nocivos de outros poluentes. A exposição materna ao benzeno e NO<sub>2</sub> no terceiro trimestre da gravidez determina a diminuição da função pulmonar na idade escolar.<sup>45</sup>

Bebês que crescem respirando ar poluído, mesmo em níveis abaixo dos regulamentos da UE, têm função pulmonar mais baixa desde a infância até a adolescência, e os resultados são piores em crianças com asma. Parte do risco de exposição à poluição pode ser reduzido se os bebês forem amamentados por pelo menos 12 semanas.<sup>46</sup>

A redução no aumento da função pulmonar também está ligada à exposição ao NO<sub>2</sub>.<sup>47</sup> Crianças expostas a níveis mais elevados de NO<sub>2</sub> e MP<sub>2,5</sub> têm cinco vezes mais chances de ter função pulmonar reduzida do que crianças que vivem em áreas com níveis mais baixos.<sup>48</sup> Outro estudo demonstrou que diminuir o NO<sub>2</sub> e MP<sub>2,5</sub> ambientais reduz significativamente o risco de redução do crescimento pulmonar.<sup>49</sup>

### Material particulado (MP)

Mistura de gotículas ou partículas suspensas no ar, compostas por centenas de substâncias orgânicas ou químicas, como ozônio, óxidos de nitrogênio, SO<sub>2</sub>, poeira, fuligem ou fumaça, de usinas de carvão e gás natural, carros, incêndios, estradas não pavimentadas e canteiros de obras. Partículas com diâmetro aerodinâmico inferior a 10 µm (MP<sub>10</sub>), como areia, poeira e pólen, geralmente se depositam na nasofaringe e são menos tóxicas. Partículas finas, menores que 2,5 µm (MP<sub>2,5</sub>), provenientes da combustão e partículas ultrafinas (menores que 0,1 µm), emitidas por motores a diesel, podem penetrar em tecidos e órgãos,

causando maior risco à saúde. A exposição pré-natal ao MP<sub>10</sub> está associada à redução da função pulmonar.<sup>50</sup> Os efeitos podem ser ainda maiores em crianças nascidas prematuramente.<sup>51</sup>

### Poluentes externos

Originam-se de emissões de indústrias e atividades agrícolas, veículos e tráfego aéreo, produtos utilizados na agricultura, guerra, acidentes e incêndios, ou de eventos naturais, como erupção vulcânica, incêndios florestais, fabricação e distribuição de materiais químicos. Indivíduos expostos no primeiro ano de vida ou durante a gravidez ao Great Smog de Londres em 1952 eram mais propensos a ter asma (9,53%) na idade adulta.<sup>52</sup> Outro estudo mostrou que uma maior incidência de asma aos 20 anos estava associada com uma maior exposição a todos os poluentes no nascimento, incluindo MP<sub>10</sub> e NO<sub>2</sub>.<sup>53</sup>

### Poluentes domésticos

A principal fonte é a fumaça do cigarro (acima). Outras fontes são a queima de lenha, carvão, resíduos de colheitas, esterco animal e querosene utilizado como fonte de combustível para cozinhar e aquecer. A queima desses materiais combinada com fogões ineficientes leva à emissão de altas concentrações de poluentes gasosos e particulados, metano, monóxido de carbono, hidrocarbonetos poliaromáticos (PAH) e COVs. Outros fatores incluem produtos eliminados por ar-condicionado, produtos de limpeza ou aromatizantes de ambientes com óleos, uso de sprays e aerossóis e janelas e portas abertas permitindo a entrada de poluição externa e os efeitos da poluição. Os poluentes domésticos são mais problemáticos para bebês e crianças pequenas, pois os mesmos permanecem mais tempo em casa. A qualidade do ar interior, incluindo a exposição a fungos, está associada ao aparecimento de asma. Indivíduos que foram expostos a poluentes internos durante os três primeiros anos de vida com sensibilização específica precoce (ácaros, gato ou cachorro) têm risco aumentado de desenvolver asma aos 20 anos de idade. O efeito é maior se associado à exposição pré e pós-natal à fumaça do tabaco.<sup>54</sup> Indivíduos com sensibilização precoce aos ácaros progredem com piora da função pulmonar que é menor na idade escolar do que aos 5 anos de idade e permanece baixa até os 26 anos.<sup>55</sup> Dados de países em desenvolvimento mostram que em indivíduos com DPOC, 35% foram expostos precocemente à fumaça de cigarro e à combustão de biomassa em ambientes internos. A exposição à poluição interna do carvão na infância aumenta a mortalidade por todas as causas, com maior impacto nas causas respiratórias, e o risco é maior quando associado à exposição a combustíveis.<sup>56</sup>

### Poluição do ar associada ao tráfego (TRAP, Traffic-related air pollution)

O escapamento dos automóveis libera poluentes para o meio ambiente. Há um risco aumentado de asma em crianças expostas a poluentes externos, como ozônio, dióxido de enxofre, materiais particulados e óxido de nitrogênio. A maior incidência de asma também ocorreu em adultos expostos à poluição do tráfego durante o período fetal. Crianças que moram perto de rodovias importantes em contato com poluentes externos (MP, O<sub>3</sub> e SO<sub>2</sub> do tráfego de veículos) têm VEF<sub>1</sub> mais baixo do que aquelas que moram mais longe.<sup>57</sup> Essa redução do VEF<sub>1</sub> está associada ao desenvolvimento de DPOC. Crianças que passaram mais tempo ao ar livre em áreas com altos níveis de ozônio tiveram função pulmonar reduzida, enquanto aquelas que cresceram em ambientes com baixos níveis de poluição tiveram maior função pul-

monar. A poluição relacionada ao tráfego está associada a muitas morbidades infantis e a um risco aumentado de DPOC e câncer de pulmão em adultos. Uma meta-análise mostrou que a exposição infantil a TRAP (Carbono Negro, NO<sub>2</sub>, MP2,5, MP10) está associada ao risco de desenvolvimento de asma<sup>58</sup> e a redução da poluição está associada ao aumento do crescimento pulmonar.<sup>49</sup>

## Asma e alergias

O sistema imunológico ainda não está totalmente desenvolvido, portanto, há um risco maior de infecções respiratórias e asma. Em pacientes asmáticos, a exposição a poluentes atmosféricos pode causar danos oxidativos às vias aéreas, levando à inflamação, remodelação e aumento do risco de sensibilização. Em adultos, o efeito acumulado da exposição a poluentes ambientais pode contribuir para o aparecimento de asma.<sup>59</sup>

Poluentes domésticos e externos, incluindo O<sub>3</sub>, CO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, MP10, MP2,5, ácaros, pólen, pelos de animais e fumaça, contribuem para respostas alérgicas mais graves. Um estudo mostrou que 11% das crianças asmáticas com função pulmonar anormal tinham função pulmonar com obstrução fixa na idade adulta compatível com DPOC.<sup>60</sup> A exposição à poluição do tráfego contribui com 13% da incidência global de asma em crianças.<sup>61</sup>

Os pacientes com DPOC apresentam mais sintomas semelhantes aos da asma nos primeiros anos de vida, como demonstrado em três coortes ao longo de várias décadas.<sup>37</sup> Ter asma infantil grave foi o mais forte preditor de DPOC aos 50 anos.<sup>62</sup> Em um estudo com 3.290 pares de mãe e bebê, 23% tiveram sintomas semelhantes aos da asma na infância, e esses indivíduos tiveram mais hospitalizações e uso de medicação para DPOC na idade adulta em comparação com aqueles sem sintomas semelhantes aos da asma.<sup>63</sup> Outro estudo em adultos com 50 anos de idade mostrou que aqueles com sintomas de asma grave aos 6-7 anos tinham 32 vezes mais chance de ter DPOC do que aqueles sem sintomas. Nesse grupo, apenas 40% eram fumantes, sugerindo que outras exposições prejudiciais podem ter contribuído para a doença.<sup>64</sup>

A função pulmonar persistentemente baixa ou em declínio rápido e o desenvolvimento de DPOC estão associados a fatores de risco presentes na infância (asma materna e paterna, tabagismo materno, asma infantil e infecções respiratórias).<sup>38,65</sup> Além disso, prematuros (< 35 s) e meninas com baixo peso (< 2.000 x < 2.100 g) têm maior risco de DPOC e asma do que meninos prematuros.<sup>66</sup>

Belgrave et al. estudaram a trajetória da função pulmonar da infância à idade adulta em 2.436 indivíduos e identificou 4 trajetórias: persistentemente alta, normal, abaixo da média e persistentemente baixa. Crianças com trajetória persistentemente baixa eram mais propensas a sibilância recorrente, incluindo exacerbações graves de sibilância, sensibilização alérgica precoce e exposição à fumaça do tabaco.<sup>37</sup> Evitar essas exposições poderia diminuir a chance de diminuição da função pulmonar na idade adulta.<sup>37</sup>

Um estudo com 69.365 indivíduos identificou que a exposição ao tabagismo pré-natal e no início da vida é um fator de risco para DPOC. Baixo peso ao nascer, infecções do trato respiratório inferior, sibilância recorrente e asma infantil também parecem ser determinantes importantes do desenvolvimento da DPOC.<sup>67</sup> Asma e tabagismo dos pais, nascimento prematuro podem ser fatores de risco para o desenvolvimento de DPOC.

A exposição ao fumo e ao cigarro eletrônico durante a gravidez possivelmente prejudica a maturação do sistema imunológico.<sup>68,69</sup> Infecções respiratórias graves na infância estão asso-

ciadas à diminuição da função pulmonar e aumento dos sintomas respiratórios em adultos.<sup>60</sup>

## Experiências adversas na infância

As Experiências Adversas na Infância (EAI) têm uma prevalência de cerca de 10% e são atualmente uma preocupação global de saúde pública e bem-estar social. As EAI incluem danos que afetam as crianças diretamente (negligência, abuso físico, sexual ou emocional) e indiretamente através do ambiente onde vivem (conflito com os pais, abuso de substâncias ou doença mental) e são preditores poderosos de comportamento prejudicial à saúde em adultos. Uma revisão sistemática e meta-análise de estudos que medem as associações entre vários EAI e saúde em maiores de 18 anos constatou que os indivíduos que tiveram pelo menos quatro experiências adversas durante a infância ou adolescência tinham duas vezes mais probabilidade de ter o hábito de fumar e ter doenças respiratórias do que aqueles que não tiveram EAI.<sup>70</sup> Outra meta-análise mostrou uma associação entre EAI e a ocorrência de câncer em adultos, incluindo câncer de pulmão.<sup>71</sup> Uma hipótese sobre o mecanismo que liga EAI e o desenvolvimento de câncer em adultos seria a possível associação com comportamentos de risco, como tabagismo, sedentarismo, alimentação inadequada e uso de substâncias psicoativas.<sup>71</sup>

## Fatores socioeconômicos

Existe uma inter-relação complexa entre fatores socioeconômicos, étnicos/raciais e desfechos de saúde. A pobreza e os distúrbios nutricionais (desnutrição e obesidade) podem aumentar os efeitos adversos da exposição e o risco de doenças atribuídas a um poluente. Fatores socioeconômicos podem influenciar o peso ao nascer da criança (o que afeta o crescimento e o desenvolvimento pulmonares), o que aumenta a suscetibilidade à doença.<sup>4</sup> Lange et al. demonstraram que 50% dos indivíduos com DPOC tinham crescimento e desenvolvimento pulmonares anormais (falha em atingir o platô normal, acima) com o declínio funcional dentro dos limites da normalidade.<sup>40</sup> Outro estudo demonstrou sinergismo entre superlotação domicílio, tabagismo e infecção respiratória resultando em pior função pulmonar aos 43 anos.<sup>49</sup> Entretanto, não está bem definido em que medida a situação socioeconômica pode refletir exposição a poluentes internos e ambientais, superlotação ou outros fatores relacionados às condições sociais.

## “Fatores de desvantagem na infância”

Eles parecem ser tão ou mais importantes do que fumar inveteradamente na previsão da função pulmonar na idade adulta. Svanes et al. mostraram que as crianças com um escore indicando maior deficiência tiveram um declínio mais acelerado da função pulmonar.<sup>42</sup> O efeito em indivíduos mais vulneráveis, como prematuros, pode ter repercussão ainda maior.<sup>42</sup> A função pulmonar reduzida ao nascimento e o aumento da função pulmonar menor do que o esperado na primeira infância estão associados a um risco aumentado de doenças respiratórias. Filhos de mães expostas ao CO apresentam menor função pulmonar aos 30 dias de vida e o efeito é maior nas meninas.<sup>72</sup> Dratva et al. estudaram 12.862 adultos de 28 a 73 anos e demonstraram

**Tabela 1** Intervenção pediátrica

- Reconhecer os fatores de risco e intervir quando a criança estiver mais vulnerável.<sup>5</sup>
- Identificar, diagnosticar, monitorar e prevenir a exposição tóxica de crianças e mulheres.<sup>16</sup>
- Recomendações para evitar o hábito de fumar, incluindo cigarros eletrônicos e álcool.<sup>73</sup>
- Melhorar a qualidade do cuidado pré-natal, reduzindo os fatores associados à prematuridade.<sup>5</sup>
- Atuar no diagnóstico e prevenção da asma com ênfase nos fatores modificáveis (ambiente, estilo de vida e comorbidades).<sup>24,74</sup>
- Agir para prevenir doenças nutricionais e infecções (imunização) que contribuem para problemas pulmonares e risco de DPOC.<sup>74</sup>
- Prevenir experiências adversas na infância.<sup>70</sup>
- Identificar e monitorar indivíduos com risco aumentado de declínio rápido da função pulmonar.

que a exposição precoce a certos fatores (ter nascido durante o inverno, mães >31 anos no parto, com ≥2 irmãos mais novos ou expostos ao tabagismo materno) pode predizer um maior declínio na função pulmonar e que o efeito no declínio do VEF1 foi tão significativo quanto o efeito do tabagismo.<sup>5</sup> O maior declínio no VEF1 foi em indivíduos nascidos no inverno com mães mais velhas e mães que fumavam ou tinham irmãos mais novos. Esses mesmos autores observaram que se as mães eram mais velhas ou fumantes, havia uma potencialização dos efeitos do tabagismo no declínio da função pulmonar.<sup>5</sup>

Em resumo, nesta revisão, apresentamos muitas evidências de que a exposição pulmonar precoce a poluentes ambientais (fumaça de tabaco, materiais particulados, poluição do ar associada ao tráfego) e experiências adversas na infância e nível socioeconômico, causam aumento na incidência de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), asma e alergias; e declínio na função pulmonar. Há evidências que demonstram que as doenças respiratórias do adulto quase sempre podem ter origem na infância. Ressalta-se que os profissionais de saúde devem conhecer, diagnosticar, monitorar e prevenir a exposição tóxica de crianças e mulheres. Ao reconhecer esses fatores de risco, intervenções precoces devem ser implementadas, reduzindo a progressão da doença pulmonar ao longo da vida e na idade adulta.

### Como prevenir problemas respiratórios decorrentes da exposição ambiental?

A **tabela 1**<sup>5,16,24,70,73,74</sup> apresenta uma listadas intervenções que o pediatra pode realizar.

### Para a prevenção da doença pulmonar em adultos com início na infância, são necessárias medidas políticas e sociais com o objetivo de:

- Reduzir a emissão de poluentes, incluindo poluição do ar e tabaco, é a melhor forma de evitar danos ao sistema respiratório. Na Europa, a redução da poluição do ar por MP<sub>2,5</sub> e NO<sub>2</sub> poderia evitar 6 e 4% de mortes prematuras anualmente, respectivamente.<sup>8</sup>
- Criar alternativas de transporte, indústrias e fontes de energia com redução na emissão de fumaça e gases tóxicos e material particulado.

- Florestar áreas urbanas com árvores minimamente alergênicas.
- Descartar o lixo eletrônico de maneira adequada.
- Implementar medidas locais e internacionais, como a Estratégia Global da OMS para a Saúde, o Meio Ambiente e as Mudanças Climáticas.

### Conclusão

A maioria das crianças está exposta a algum tipo de poluente e o domicílio é o local onde a exposição é mais intensa e frequente, principalmente a exposição à fumaça do tabaco. A exposição a perigos ambientais no início da vida aumenta o risco de doenças respiratórias agudas e crônicas. Futuros estudos longitudinais são necessários para avaliar o efeito de exposições específicas no início da vida, medidas de prevenção individuais e coletivas, intervenções comportamentais e farmacológicas e o impacto na saúde respiratória do adulto. Os pediatras e toda a sociedade devem trabalhar juntos para identificar os fatores de risco, reduzir as exposições evitáveis, proteger o trato respiratório em desenvolvimento para reduzir o agravamento ou aparecimento de doenças e problemas pulmonares ao longo da vida.

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### Referências

1. World Health Organization (WHO). Air pollution. 2021 [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/air-pollution>
2. World Health Organization (WHO). Mortality from environmental pollution [Internet]. SDG Target 3.9 Mortality from environmental pollution; 2021 [cited 2021 Nov 1]. Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/sdg-target-3\\_9-mortality-from-environmental-pollution](https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/sdg-target-3_9-mortality-from-environmental-pollution)
3. Sly P, Blake T, Islam Z. Impact of prenatal and early life environmental exposures on normal human development. *Paediatr Respir Rev.* 2021;40:10-14.
4. Sly P, Bush A. Environmental Contributions to Respiratory Disease in Children. In: Wilmott R, Deterding R, Li A, Ratjen F, Sly P, Zar HJ, et al., eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children.* Elsevier; 2019. p. 49-56.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-323-44887-1.00004-3>
5. Dratva J, Zemp E, Dharmage SC, Accordini S, Burdet L, Gislason T, et al. Early Life Origins of Lung Ageing: Early Life Exposures and Lung Function Decline in Adulthood in Two European Cohorts Aged 28-73 Years. *PLoS One.* 2016;11:e0145127.
6. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ.* 1991;303:671-5.
7. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 1977;1:1645-8.
8. Khomenko S, Cirach M, Pereira-Barboza E, Mueller N, Barrera-Gómez J, Rojas-Rueda D, et al. Premature mortality due to air pollution in European cities: a health impact assessment. *Lancet Planet Health.* 2021;5:e121-e134.
9. Bolton CE, Bush A, Hurst JR, Kotecha S, McGarvey L. Lung consequences in adults born prematurely. *Thorax.* 2015;70:574-80.
10. Bush A. Impact of early life exposures on respiratory disease. *Paediatr Respir Rev.* 2021;40:24-32.
11. Cox B, Martens E, Nemery B, Vangronsveld J, Nawrot TS. Impact of a stepwise introduction of smoke-free legislation on



- the rate of preterm births: analysis of routinely collected birth data. *BMJ*. 2013;346:f441.
12. Agustí A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med*. 2017;5:935-45.
  13. Svanes Ø, Skorge TD, Johannessen A, Bertelsen RJ, Bråtveit M, Forsberg B, et al. Respiratory Health in Cleaners in Northern Europe: Is Susceptibility Established in Early Life? *PLoS One*. 2015;10:e0131959.
  14. European Respiratory Society. Environment and health. 2020 [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://www.ersnet.org/advocacy/environment-and-health/>
  15. World Health Organization (WHO). Air quality and health. 2021 [cited 2021 Nov 1]. Available from: [www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/air-quality-and-health/health-impacts](http://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/air-quality-and-health/health-impacts)
  16. World Health Organization (WHO). Health topics. Soaring e-waste affects the health of millions of children, WHO warns. 2021 [cited 2021 Nov 1]. Available from: [www.who.int/news/item/15-06-2021-soaring-e-waste-affects-the-health-of-millions-of-children-who-warns](http://www.who.int/news/item/15-06-2021-soaring-e-waste-affects-the-health-of-millions-of-children-who-warns)
  17. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS, Mada M, Ball I, Garipov R, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:186-91.
  18. Sly PD, Flack F. Susceptibility of children to environmental pollutants. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1140:163-83.
  19. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1253-8.
  20. Vasquez MM, Zhou M, Hu C, Martinez FD, Guerra S. Low Lung Function in Young Adult Life Is Associated with Early Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1399-1401.
  21. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2007 Sep 1;370:758-64.
  22. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report). [cited 2021 Nov 1st]. <https://goldcopd.org>
  23. Lebowitz MD, Burrows B. The relationship of acute respiratory illness history to the prevalence and incidence of obstructive lung disorders. *Am J Epidemiol*. 1977;105:544-54.
  24. Global Initiative for Asthma. 2021 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021. [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
  25. Bush A, Lintowska A, Mazur A, Hadjipanayis A, Grossman Z, Del Torso S, et al. E-Cigarettes as a Growing Threat for Children and Adolescents: Position Statement From the European Academy of Paediatrics. *Front Pediatr*. 2021;9:698613.
  26. Magnus MC, Haberg SE, Karlstad O, Nafstad P, London SJ, Nystad W. Grandmother's smoking when pregnant with the mother and asthma in the grandchild: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Thorax*. 2015;70:237-43.
  27. Li Y-F, Langholz B, Salam MT, Gilliland FD. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest*. 2005;127:1232-41.
  28. Sekhon HS, Keller JA, Proskocil BJ, Martin EL, Spindel ER. Maternal nicotine exposure upregulates collagen gene expression in fetal monkey lung. Association with alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;26:31-41.
  29. Fu XW, Wood K, Spindel ER. Prenatal nicotine exposure increases GABA signaling and mucin expression in airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44:222-9.
  30. Wongtrakool C, Wang N, Hyde DM, Roman J, Spindel ER. Prenatal nicotine exposure alters lung function and airway geometry through  $\alpha 7$  nicotinic receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;46:695-702.
  31. Bisgaard H, Jensen SM, Bønnelykke K. Interaction between asthma and lung function growth in early life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1183-9.
  32. Sekhon HS, Jia Y, Raab R, Kuryatov A, Pankow JF, Whitsett JA, et al. Prenatal nicotine increases pulmonary  $\alpha 7$  nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *J Clin Invest*. 1999;103:637-47.
  33. Elliot J, Vullermin P, Robinson P. Maternal cigarette smoking is associated with increased inner airway wall thickness in children who die from sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:802-6.
  34. Devereux G, Barker RN, Seaton A. Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:43-50.
  35. Noakes PS, Hale J, Thomas R, Lane C, Devadason SG, Prescott SL. Maternal smoking is associated with impaired neonatal toll-like-receptor-mediated immune responses. *Eur Respir J*. 2006;28:721-9.
  36. Bush A. Health effects of passive smoking in children. In Loddenkemper R, Kreuter M, eds. *The Tobacco Epidemic*. 2nd ed., Volume 42. Progress in Respiratory Research. Basel, Switzerland: Karger; 2015. p. 97-109
  37. Belgrave DC, Granell R, Turner SW, Curtin JA, Buchan IE, Le Souëf PN, et al. Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies. *Lancet Respir Med*. 2018;6:526-34.
  38. Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, Lowe AJ, Perret J, Bui MQ, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med*. 2018;6:535-44.
  39. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet*. 2008;372:1058-64.
  40. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015;373:111-22.
  41. Guerra S, Stern DA, Zhou M, Sherrill DL, Wright AL, Morgan WJ, Martinez FD. Combined effects of parental and active smoking on early lung function deficits: a prospective study from birth to age 26 years. *Thorax*. 2013;68:1021-8.
  42. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65:14-20.
  43. Smith RB, Fecht D, Gulliver J, Beevers SD, Dajnak D, Blangiardo M, Ghosh RE, et al. Impact of "London's road traffic air and noise pollution on birth weight: retrospective population based cohort study. *BMJ*. 2017;359:j5299.
  44. Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada. *Environ Health Perspect*. 2003;111:1773-8.
  45. Morales E, Garcia-Esteban R, de la Cruz OA, Basterrechea M, Lertxundi A, de Dicastillo MD, et al. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. *Thorax*. 2015;70:64-73.
  46. European Respiratory Society. Exposure to air pollution within EU limits linked to impaired breathing in children and asthma in adults. 2020 [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://www.ersnet.org/news-and-features/news/exposure-to-air-pollution-within-eu-limits-linked-to-impaired-breathing-in-children-and-asthma-in-adults/>
  47. World Health Organization (WHO). Ambient (outdoor) air pollution [Internet]. Health-topics. 2021 [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/ambient-air-pollution>

- ble from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
48. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med*. 2004;351:1057-67.
  49. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, Berhane K, McConnell R, Rappaport E, et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med*. 2015;372:905-13.
  50. Stapleton A, Casas M, García J, García R, Sunyer J, Guerra S, et al. Associations between pre- and postnatal exposure to air pollution and lung health in children and assessment of CC16 as a potential mediator. *Environ Res*. 2021;204:111900.
  51. Collaco JM, Aoyama BC, Rice JL, McGrath-Morrow SA. Influences of environmental exposures on preterm lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15:1271-9.
  52. Bharadwaj P, Zivin JG, Mullins JT, Neidell M. Early-Life Exposure to the Great Smog of 1952 and the Development of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1475-82.
  53. Gehring U, Wijga AH, Koppelman GH, Vonk JM, Smit HA, Brunekreef B. Air pollution and the development of asthma from birth until young adulthood. *Eur Respir J*. 2020;56:2000147.
  54. Lau S, Matricardi PM, Wahn U, Lee YA, Keil T. Allergy and atopy from infancy to adulthood: Messages from the German birth cohort MAS. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122:25-32.
  55. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 2003;349:1414-22.
  56. Phillips DI, Osmond C, Southall H, Aucott P, Jones A, Holgate ST. Evaluating the long-term consequences of air pollution in early life: geographical correlations between coal consumption in 1951/1952 and current mortality in England and Wales. *BMJ Open*. 2018;8:e018231.
  57. Glinianaia SV, Rankin J, Bell R, Pless-Mulloli T, Howel D. Particulate air pollution and fetal health: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology*. 2004;15:36-45.
  58. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2017;100:1-31.
  59. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;383:1581-92.
  60. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med*. 2016;374:1842-52.
  61. Achakulwisut P, Brauer M, Hystad P, Anenberg SC. Global, national, and urban burdens of paediatric asthma incidence attributable to ambient NO pollution: estimates from global datasets. *Lancet Planet Health*. 2019;3:e166-e178.
  62. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Gibson A-M, Vidmar S, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1572-8.e3.
  63. Bisgaard H, Nørgaard S, Sevelsted A, Chawes BL, Stokholm J, Mortensen EL, et al. Asthma-like symptoms in young children increase the risk of COPD. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:569-76.e9.
  64. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2014;69:805-10.
  65. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:891-7.
  66. Broström EB, Akre O, Katz-Salamon M, Jaraj D, Kaijser M. Obstructive pulmonary disease in old age among individuals born preterm. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:79-85.
  67. Savran O, Ulrik CS. Early life insults as determinants of chronic obstructive pulmonary disease in adult life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:683-93.
  68. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:977-83.
  69. Spindel ER, McEvoy CT. The Role of Nicotine in the Effects of Maternal Smoking during Pregnancy on Lung Development and Childhood Respiratory Disease. Implications for Dangers of E-Cigarettes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:486-94.
  70. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, Sethi D, Butchart A, Mikton C, et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2:e356-e366.
  71. Hu Z, Kaminga AC, Yang J, Liu J, Xu H. Adverse childhood experiences and risk of cancer during adulthood: A systematic review and meta-analysis. *Child Abuse Negl*. 2021;117:105088.
  72. Lee AG, Kaali S, Quinn A, Delimini R, Burkart K, Opoku-Mensah J, et al. Prenatal Household Air Pollution Is Associated with Impaired Infant Lung Function with Sex-Specific Effects. Evidence from GRAPHS, a Cluster Randomized Cookstove Intervention Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:738-76.
  73. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Documentos Científicos Toxicologia e Saúde Ambiental [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://www.sbp.com.br/departamentos-cientificos/toxicologia-e-saude-ambiental/documentos-cientificos/>
  74. Meghji J, Mortimer K, Agusti A, Allwood BW, Asher I, Bateman ED, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. *Lancet*. 2021;397:928-40.