

EDITORIAL

- S1 Ambiente e saúde infantil
G.A. da Silva & A.J. da Cunha

ARTIGOS DE REVISÃO

- S4 Repercussões socioambientais da pandemia pela COVID-19 na criança
T.W. Viola & M.L. Nunes
- S13 Estresse tóxico, epigenética e desenvolvimento infantil
M.C. de Magalhães-Barbosa et al.
- S19 Estilo de vida, ambientes impróprios na infância e suas repercussões na saúde cardiovascular do adulto
I.C. Back et al.
- S27 A salvo no útero? Efeitos da poluição do ar para o feto e recém-nascidos
M. Veras et al.
- S32 Impacto do meio ambiente no microbioma
H.J. Chong-Neto et al.

- S38 Obesidade infantil: um olhar ecológico
R.O. Sarni et al.

- S47 Mudanças climáticas, poluição do ar e doenças alérgicas na infância e adolescência
M. Urrutia-Pereira et al.

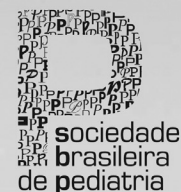
- S55 Desigualdades sociais e suas repercussões na saúde das crianças: uma perspectiva atual e global
P. Rebouças et al.

- S66 O impacto do meio ambiente nos distúrbios do neurodesenvolvimento na primeira infância
M.A.d.A. Scattolin et al.

- S73 Novos *insights* sobre os efeitos de produtos químicos desreguladores endócrinos em crianças
B. Predieri et al.

- S86 Exposições ambientais adversas no início da vida e suas repercussões na saúde respiratória do adulto
H.T. Mocelin et al.

Jornal de Pediatría



SBP – Sociedade Brasileira de Pediatría

Rua Santa Clara, 292
22041-012 Rio de Janeiro, RJ – Brazil
Phone: +55 21 2548 1999
Fax: +55 21 2547 3567
Site: www.sbp.com.br

JPED

Editor-in-Chief: Renato Soibelman Procianny

Av. Carlos Gomes, 328 - conj. 305
90480-000 Porto Alegre, RS – Brazil
Phone: +55 51 3328 9520
E-mail: jped@jped.com.br
Site: www.jped.com.br

Instructions to authors can be found at the following site: <http://www.elsevier.es/ficheros/NormOrga/360normas.pdf>

Publication fee: Authors of articles submitted as of **September 1, 2018**, which are accepted for publication in the *Jornal de Pediatría*, will be required to pay a publication fee to the SBP in order to share the publication costs. By submitting the manuscript to this journal, the authors agree to these terms.

Processing fees

- If the corresponding author is Brazilian and a member of the SBP: R\$ 1.500,00 per accepted manuscript
- If the corresponding author is Brazilian but not a member of the SBP: R\$ 2.200,00 per accepted manuscript
- If the corresponding author is not Brazilian: USD 1.000,00 per accepted manuscript

Once the manuscript has been approved, the corresponding author will receive the instructions for the payment of the publication fee. For more information, please contact assessoria@jped.com.br.

Jornal de Pediatría is a bimonthly official publication of the Brazilian Society of Pediatrics (Sociedade Brasileira de Pediatría, SBP) in partnership with Elsevier Editora Ltda. and is dedicated to the medical community.

Jornal de Pediatría reserves all the legal rights, including translation rights in countries signing the Pan American Copyright Convention and the Universal Copyright Convention. Published articles may be translated and published by the official publications of pediatrics societies from Uruguay, Argentina, Paraguay, Chile and Bolivia.

The views expressed are the sole responsibility of the authors and do not necessarily reflect the opinions or policies of *Jornal de Pediatría*.

Jornal de Pediatría does not endorse any company, product, service or message appearing in its advertising.

Advertising and paid content are separate from scientific content.

Jornal de Pediatría is listed in Science Citation Index Expanded, Journal Citation Reports / Science Edition, Index Medicus/MEDLINE, SciELO, EMBASE / Excerpta Medica / Electronic Publishing Division / Medical Research Index University Microfilms International, LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, and Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Data Bases.

© 2021 Sociedade Brasileira de Pediatría. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.



ELSEVIER

RJ: Phone: +55-21-39709300
SP: Phone: +55-11-51058555
Site: www.elsevier.com

All rights reserved and protected by law 9.610 - 19/02/98. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or any information storage and retrieval system, without permission in writing from JPED and the Publisher.

No responsibility is assumed by Elsevier for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality.



Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação





• **Editor-in-Chief**

Renato Soibelman Procianoy – Full Professor, Department of Pediatrics and Child Care, Universidade Federal do Rio Grande do Sul School of Medicine, Porto Alegre, Brazil

• **Associate Editors**

João Guilherme Bezerra Alves – Full Professor, Department of Pediatrics, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, Brazil

Crésio de Aragão Dantas Alves – Associate Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

Paulo Augusto Moreira Camargos – Full Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Antonio José Ledo da Cunha – Full Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Magda Lahorgue Nunes – Associate Professor, Department of Pediatrics and Internal Medicine/Neurology, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul School of Medicine, Porto Alegre, Brazil

Marco Aurélio Palazzi Sáfy – Associate Professor, Department of Pediatrics, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brazil

Gisélia Alves Pontes da Silva – Full Professor, Pediatric Gastroenterology, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil

Dirceu Solé – Full Professor, Department of Pediatrics, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

Editorial Board

Eduardo Bancalari – Miami, USA

Marco A. Barbieri – Ribeirão Preto, Brazil

Fernando C. Barros – Montevideo, Uruguay

Andrea Biondi – Monza, Italy

Andrew Bush – London, UK

Jaderson C. da Costa – Porto Alegre, Brazil

Richard N. Fine – New York, USA

Ruth Guinsburg – São Paulo, Brazil

Alan H. Jobe – Cincinnati, USA

Jacques Lacroix – Montreal, Canada

Francisco E. Martinez – Ribeirão Preto, Brazil

Jean-Christophe Mercier – Paris, France

Marisa M. Mussi-Pinhata – Ribeirão Preto, Brazil

Francisco J. Penna – Belo Horizonte, Brazil

Richard A. Polin – New York, USA

Nelson A. Rosário – Curitiba, Brazil

Adrian Sandler – Asheville, USA

Clemax C. Sant'Anna – Rio de Janeiro, Brazil

Shlomo Shinnar – New York, USA

Themis R. da Silveira – Porto Alegre, Brazil

Augusto Sola – Morristown, USA

Robert C. Tasker – Cambridge, UK

Ann E. Thompson – Pittsburgh, USA

T. Michael O'Shea – Winston-Salem, USA

Luiz G. Tone – Ribeirão Preto, Brazil

Yvan Vandenplas – Brussels, Belgium

John O. Warner – London, UK

Editorial Assistance

**Maria de Fátima Azambuja Machado
Cristine Henderson Severo**

Volume 98. Número S1. Março/Abril 2022

SUMÁRIO

Editorial

Ambiente e saúde infantil

G.A. da Silva e A.J. da Cunha S1

Artigos de revisão

Repercussões socioambientais da pandemia pela COVID-19 na criança

T.W. Viola e M.L. Nunes S4

Estresse tóxico, epigenética e desenvolvimento infantil

M.C. de Magalhães-Barbosa, A. Prata-Barbosa e A.J. da Cunha S13

Estilo de vida, ambientes impróprios na infância e suas repercussões na saúde cardiovascular do adulto

I.C. Back, N.F. Barros e B. Caramelli S19

A salvo no útero? Efeitos da poluição do ar para o feto e recém-nascidos

M. Veras, D. Waked e P. Saldiva S27

Impacto do meio ambiente no microbioma

H.J. Chong-Neto, G.D'amato e N.A. Rosario Filho S32

Obesidade infantil: um olhar ecológico

R.O. Sarni, C. Kochi e F.I. Suano-Souza S38

Mudanças climáticas, poluição do ar e doenças alérgicas na infância e adolescência

M. Urrutia-Pereira, G. Guidos-Fogelbach e D. Sol S47

Desigualdades sociais e suas repercussões na saúde das crianças: uma perspectiva atual e global

P. Rebouças, I.R. Falcão e M.L. Barreto S55

O impacto do meio ambiente nos distúrbios do neurodesenvolvimento na primeira infância

B. Predieri, C.A. Alves e L. Iughetti S66

Novos *insights* sobre os efeitos de produtos químicos desreguladores endócrinos em crianças

B. Predieri, C.A. Alves e L. Iughetti S73

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

H.T. Mocelin, G.B. Fischer e A. Bush S86



EDITORIAL

Ambiente e saúde infantil

Giselia Alves Pontes da Silva ^{a,*}, Antonio José Ledo Alves da Cunha ^b

^a Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Gastroenterologia Pediátrica, Recife, PE, Brasil

^b Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 17 de novembro de 2021; aceito em 17 de novembro de 2021

O mundo que conhecemos, que nos diz respeito, que nos interessa, o mundo que chamamos de “realidade” é a vasta rede de entidades em interação, que se manifestam uma para a outra, interagindo, e da qual fazemos parte. É desta rede que estamos tratando.¹

Na atualidade, o entendimento que se tem do papel do ambiente na saúde humana é incontestável. *Homo sapiens* é apenas uma das espécies que habita nosso planeta, mas sua saúde depende da saúde planetária.² Esse é um novo campo de estudo transdisciplinar. Sua criação reflete a preocupação crescente em relação à quebra do equilíbrio ecológico, pois decorrente da ação dos seres vivos e/ou da modificação do ambiente as repercussões negativas sobre a saúde humana são nefastas. Essa abordagem possibilita visualizar as relações entre os seres vivos e o ambiente e a influência da quebra do equilíbrio ecológico na saúde dos seres vivos.

Isso leva a uma nova maneira de enfrentar os problemas relacionados à saúde humana. Um novo paradigma se impõe em relação à formação dos profissionais que atuam na área da saúde. O modelo biomédico ainda hegemônico e o modelo biopsicossocial não mais apreendem em sua plenitude a complexidade do fenômeno saúde/doença.

No tocante à saúde da criança e do adolescente há uma necessidade premente de se mudar o foco em relação à formação profissional, e para isso é preciso entender que os paradigmas que norteiam a educação em saúde já não respondem aos grandes desafios do nosso tempo. Entender a gênese das doenças tem sido um empreendimento para o qual a Medicina se dedica há séculos, com sucesso em muitos casos. Mas fica cada vez mais claro que doenças crônicas têm uma história natural complexa, uma explicação multicausal em que se evidencia o peso

de fatores ambientais e que muitos agravos agudos resultam da quebra do equilíbrio ecológico - a pandemia da COVID-19 que vivenciamos é um exemplo disso.

Desde meados do século XX, a contribuição dada por Ludwig von Bertalanffy,³ ao conceber a Teoria Geral dos Sistemas, e por Conrad H. Waddington,⁴ ao introduzir o conceito de paisagem epigenética, modificou o modo de pensar a interação natureza e ambiente. Não há uma dissociação, mas um entrelaçamento. Uma nova visão paradigmática se fez necessária e, de certa maneira, se sobrepôs aos modelos clássicos que têm um viés reducionista — o modelo biomédico e o modelo biopsicossocial. Essa nova abordagem que busca entender como diferentes fatores agem ao longo da vida, ganhou significado com o desenvolvimento de um novo ramo da ciência que trata das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD) a partir da década de 1980.⁵ Atualmente, não temos como entender os grandes desafios postos em relação à saúde humana sem apreender as bases teórico-conceituais que nos ajudam a visualizar o papel de diferentes fatores, em diferentes momentos do curso da vida, e como eles se integram aos processos que determinam a saúde e a doença.

As teorias bioecológicas propõem modelos que nos auxiliam a compreender como fatores relacionados às diferentes esferas da vida estão interligados e como repercutem no processo saúde/doença. A teoria bioecológica do desenvolvimento humano de Bronfenbrenner⁶ lança luz sobre a complexidade subjacente às explicações de diferentes agravos à saúde humana. Modelos inspirados nessa teoria, como o de Harrison et al., proposto para explicar a obesidade infantil, têm sido utilizados com intuito heurístico e ajudado pesquisadores de diferentes áreas no delineamento de pesquisas que analisam fenômenos complexos.⁷

O objetivo maior da Pediatria é propiciar que toda criança atinja seu potencial de crescimento e desenvolvimento. Mas, para que o pediatra e os profissionais da saúde que atuam

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.12.001>

* Autor para correspondência.

E-mail: giselia.silva@ufpe.br (G.A.P. Silva).

junto às crianças e aos adolescentes exerçam seus papéis, é preciso que ampliem o olhar e apreendam a complexidade envolvida no processo. A valorização da formação clínica baseada no paradigma patogênico leva os profissionais a uma visão centrada no entendimento da doença, perdendo a perspectiva que muitos problemas de saúde que enfrentamos decorrem de uma desadaptação ao meio ambiente ou da quebra do equilíbrio ecológico.

Neste suplemento do *Jornal de Pediatria*, pesquisadores de diferentes áreas de atuação lançam um olhar sobre o impacto do ambiente, no sentido amplo, na saúde da criança e do adolescente. Estamos em meio à pandemia da COVID-19, uma zoonose que, como outras, decorre do desequilíbrio ambiental. Viola & Nunes resumem as evidências dos efeitos da pandemia na saúde infantil com ênfase nos aspectos psicológicos e emocionais, e as consequências na qualidade do sono.⁸

Urrutia-Pereira et al. analisam os impactos das mudanças climáticas e da poluição do ar em relação as doenças alérgicas, o que contribui para o entendimento do porquê do aumento da prevalência destas doenças em todo o mundo.⁹ Veras et al. relatam os efeitos da poluição atmosférica desde o período gestacional e as repercussões sobre o feto e o recém-nascido, e clamam para a importância de enfrentamento do problema que afeta centros urbanos ao redor de nosso planeta.¹⁰

Agravos relacionados ao ambiente afetam diferentes sistemas orgânicos, e as alterações observadas são explicadas por mecanismos epigenéticos. Cada vez mais pesquisadores em todo o mundo têm buscado compreender os efeitos dessas interações. Magalhães-Barbosa et al. revisam o papel do estresse tóxico no desenvolvimento infantil, efeitos que podem se manifestar ao longo de toda a vida do indivíduo e até repercutir nas gerações futuras.¹¹ Scattolin et al. focam na relação do desequilíbrio ambiental com as desordens mentais, comportamentais e do neurodesenvolvimento infantil. Chamam a atenção para o fato de experiências precoces negativas levarem a uma desregulação do circuito neuroendócrino-imune que resulta em alterações do cérebro em períodos de alta plasticidade.¹²

Sarni et al. lançam um olhar ecológico sobre um dos problemas mais preocupantes que afetam a população infantil - a obesidade.¹³ Chamam a atenção para o fato de a poluição atmosférica, a exposição a substâncias químicas que interferem no metabolismo, o consumo excessivo de alimentos industrializados ultraprocessados, alterações na microbiota intestinal e o sedentarismo estarem associados ao aumento da obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2 e alterações no metabolismo lipídico.

A visão do impacto ambiental na saúde é ampliada por Predieri et al., que apresentam uma ampla revisão sobre o impacto dos disruptores endócrinos na saúde humana e chamam nossa atenção para a maneira como esses compostos estão disseminados no ambiente. Estudos epidemiológicos sugerem repercussões no crescimento fetal, na função tireoidiana, no metabolismo da glicose, na obesidade, puberdade e fertilidade por meio de mecanismos epigenéticos.¹⁴

As mudanças ambientais repercutem na integridade do microbioma humano, como relatado por Chong-Neto et al., ao pontuarem que estilos de vida e exposição aos poluentes modificam não só o hospedeiro mas também seu microbioma, provocando um desequilíbrio imunológico que contribui para a instalação de estado inflamatório que atinge diferentes órgãos e sistemas.¹⁵ “A forma não equânime como muitas famí-

lias ou agrupamentos sociais vivem, determinada por desigualdades sociais e econômicas, produzem resultados desiguais na saúde, em particular das crianças”, como afirmam Magalhães et al. ao revisarem o impacto das desigualdades sociais na saúde infantil.¹⁶

Como exemplos, Back et al. revisam como o estilo de vida e o compartilhamento de ambientes inadequados nos primeiros anos de vida repercutem a saúde cardiovascular do adulto¹⁷ e Mocolin et al. analisam as repercussões no trato respiratório na vida adulta.¹⁸

A leitura deste suplemento, pela abrangência dos temas revisados, contribui para que todos os interessados em preservar a saúde humana passem a valorizar a abordagem bioecológica da saúde, que explica como muitos dos agravos aqui analisados resultam da interação entre diferentes sistemas ao longo do tempo. Como na célebre frase do poeta inglês William Wordsworth que enuncia *a criança é o pai do homem*, aqueles que lidam com a saúde da criança e do adolescente não podem perder a perspectiva de que *nos primeiros anos de vida se escreve o futuro da vida humana*.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. *O Abismo Vertiginoso: Um mergulho nas ideias e nos efeitos da física quântica*. 1st ed. Rovelli, Carlo; 2021.
2. Planetary Health Alliance. [cited 17 November 2021]. Available from: <https://www.planetaryhealthalliance.org/planetary-health>.
3. von Bertalanffy L. *General System Theory: Foundations, Development, Applications*. New York: George Braziller; 1968.
4. Waddington CH. *Instrumental para o pensamento*. Belo Horizonte: Itatiaia; São Paulo: Universidade de São Paulo; 1979.
5. International Society for Developmental Origins of Health and Disease. [cited 2021 Nov 26]. Available from: <https://dohad-soc.org/>.
6. Bronfenbrenner U. *The ecology of human development: Experiments by nature and design*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1979.
7. Harrison K, Bost KK, McBride BA, Donovan SA, Grigsby-Tousaint DS, Kim J, et al. Toward a Developmental Conceptualization of Contributors to Overweight and Obesity in Childhood: The Six-Cs Model. *Child Development Persp*. 2011;5:50-8.
8. Viola TW, Nunes ML. Social and environmental effects of the COVID-19 pandemic on children. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;Supplement 1:x-y.
9. Urrutia-Pereira M, Guidos-Fogelbach G, Solé S. Climate changes, air pollution and allergic diseases in childhood and adolescence. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;Supplement 1:x-y.
10. Veras M, Waked D, Saldiva P. Safe in the womb? Effects of air pollution to the unborn child and neonates. *J Pediatr (Rio J)*. 2022; Supplement 1:x-y.
11. Magalhães-Barbosa MC, Prata-Barbosa A, Cunha AA. Toxic stress, epigenetics, and child development. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;Supplement 1:x-y.
12. Scattolin MA, Resegue RM, Rosário MC. The impact of the environment on neurodevelopmental disorders in early childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;Supplement 1:x-y.
13. Sarni RO, Kochi C, Suano-Souza FI. Childhood obesity: an ecological perspective. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;Supplement 1:x-y.

14. Predieri B, Alves CA, Iughetti L. New Insights on Endocrine Disrupting Chemicals' Effects in Children. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;Supplement 1:x-y.
15. Chong-Neto HJ, D'amato G, Rosário Filho NA. Impact of the environment on the microbiome. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;Supplement 1:x-y.
16. Magalhães PR, Falcão IF, Barreto ML. Desigualdades sociais e suas repercussões na saúde das crianças: uma perspectiva atual e global. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;Supplement 1:x-y.
17. Back IC, Barros NF, Caramelli B. Estilo de vida, ambientes impróprios na infância e suas repercussões na saúde cardiovascular do adulto. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;Supplement 1:x-y.
18. Mocelin HT, Fischer GB, Bush A. Adverse early-life environmental exposures and their repercussions on adult respiratory health. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;Supplement 1:x-y.



ARTIGO DE REVISÃO

Repercussões socioambientais da pandemia pela COVID-19 na criança

Thiago Wendt Viola ^{a,*}, Magda Lahorgue Nunes ^b

^a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina, Laboratório de Neurociência Cognitiva do Desenvolvimento (DCNL) e Instituto do Cérebro (InsCer), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina, Núcleo de Neurociências e Instituto do Cérebro (InsCer), Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 13 de agosto de 2021; aceito em 16 de agosto de 2021

PALAVRAS-CHAVE:

Sono;
Infância;
Adolescência;
Saúde mental;
COVID-19

Resumo

Objetivo: Este trabalho teve como objetivo revisar a literatura, resumindo as evidências existentes sobre as repercussões da pandemia em crianças, adolescentes e pais, com ênfase nas consequências psicológicas, emocionais e na qualidade do sono.

Fontes de Dados: Estudos empíricos identificados nas seguintes bases de dados: MEDLINE, ISI Web of Knowledge/Web of Science e servidores preprints.

Resumo dos achados: Os achados apontam para uma ampla gama de consequências para crianças e adolescentes decorrentes da pandemia de COVID-19, que incluem sobretudo um aumento de sintomas de humor depressivo. Também se observa aumento de sintomas de ansiedade, ideação suicida, bem como potenciais atrasos no desenvolvimento da linguagem e motricidade decorrentes da privação de interação social e fechamento das escolas. Tais efeitos são mais graves em decorrência de condições neuropsiquiátricas prévias. Para os pais, observa-se um aumento dos sintomas de ansiedade, depressivos e pós-traumáticos, que são mais acentuados naqueles que sofreram prejuízos socioeconômicos decorrentes da pandemia. Houve um importante aumento de situações de violência dos pais e cuidadores em relação as crianças durante a pandemia. Ainda, as mudanças de rotina e o temor pela pandemia impactaram de forma negativa na qualidade do sono, de forma globalizada.

Conclusões: Cabe ressaltar que a maioria dos estudos publicados até o momento utilizaram um desenho transversal e aplicaram questionários de rastreamento *online*. Os poucos estudos com caráter longitudinal sugerem que estas alterações tenham sido transitórias e mais prevalentes no início da pandemia.

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.2021.08.003>

* Autor para correspondência.

E-mail: thiago.wendt@pucrs.br (T.W. Viola).

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

No final do mês de dezembro de 2019, uma série de casos de pneumonia com etiologia desconhecida afetou 41 pacientes na cidade de Wuhan, na China.¹ Rapidamente se descobriu que a causa era a contaminação por um novo tipo de coronavírus, inicialmente nomeado 2019-nCoV e depois atualizado para SARS-CoV-2. A doença causada pelo coronavírus foi definida como COVID-19. Entre os pacientes com COVID-19 sintomático, tosse, mialgias, febre e cefaleia são os sintomas mais comumente relatados. Outras características, incluindo diarreia, dor de garganta e perda de olfato ou paladar, também são bem descritas. Com base no rápido aumento no número de infecções² e a possibilidade de transmissão entre indivíduos assintomáticos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto de COVID-19 como uma pandemia. Em julho de 2021, dados epidemiológicos mundiais indicam mais de 190.000.000 casos diagnosticados com o SARS-CoV-2 e mais de 4.100.000 mortes pela COVID-19.³

Embora vacinas tenham sido desenvolvida para o vírus, diversos países ainda usam diretrizes preventivas que foram aplicadas para conter a propagação do SARS-CoV-2. As principais estratégias de contenção são intervenções não farmacológicas, como distanciamento social, fechamento de estabelecimentos de ensino, cancelamento de eventos e reuniões sociais, higiene das mãos, exame de temperatura corporal, uso de antissépticos e equipamentos de proteção individual, restrições de viagens e disseminação de testes de rastreamento para o SARS-CoV-2.⁴ Além disso, vários países declararam estado de emergência e impuseram um bloqueio parcial, fazendo com que bilhões de pessoas ficassem sem emprego ou trabalhassem em casa usando tecnologias de telecomunicação, exceto para executar tarefas consideradas essenciais. Nesse sentido, além do amplo impacto socioeconômico, as medidas de distanciamento social prolongadas introduziram insegurança, desconforto psicológico, incluindo uma exacerbação geral de ansiedade, depressão e um medo crescente.

Particularmente na população infantil, houve diversas alterações na rotina de crianças durante o período da pandemia de COVID-19. Estas são instruídas a respeitar regras e hábitos que nem sempre são compreensíveis para elas (p. ex., desinfetar as mãos, não tocar nos olhos ou no nariz e cobrir a boca), além de não conseguirem ter acesso às pessoas que gostariam de estar próximas frente as medidas de distanciamento social. Essas mudanças de rotina podem causar um importante sofrimento psicológico e emocional. Nesse sentido, este trabalho teve como objetivo descrever e resumir as evidências sobre as repercussões da pandemia em crianças, adolescentes e pais/responsáveis, com ênfase nas consequências psicológicas, emocionais e na qualidade do sono.

Consequências psicológicas e emocionais decorrentes da COVID-19

Ao contrário dos adultos, as crianças infectadas com o SARS-CoV-2, em geral, apresentam doença mais branda, baixa morbidade, bem como melhor prognóstico. Contudo, as medidas de distanciamento social e quarentena podem acarretar diversas consequências para a saúde mental infantil. O confinamento domiciliar está associado a mudanças drásticas no estilo de vida de crianças e adolescentes decorrentes, sobretudo, da diminuição da possibilidade de interação social com seus pares.⁵

Um dos primeiros estudos sobre o tema foi realizado na China, por meio de web based survey. Com a participação de 1.784

crianças e adolescentes, observou-se uma alta prevalência de sintomas de humor depressivo (22%), seguido por elevada presença de sintomas de ansiedade (18%). Nesse estudo, os participantes estavam, em média, em 33 dias de confinamento domiciliar.⁶ A [Tabela 1](#) apresenta um resumo dos estudos empíricos citados nesta sessão e na sessão das consequências para os pais/responsáveis.

Posteriormente, outros estudos observaram que crianças mais novas (3 a 6 anos) eram mais propensas a manifestar sintomas de medo e ansiedade em relação à possibilidade de membros da família serem infectados com o SARS-CoV-2 do que crianças mais velhas e adolescentes (6 a 18 anos).⁵ No entanto, irritabilidade aumentada e desatenção foram observadas em crianças e adolescentes de diferentes faixas etárias. Com base em questionários respondidos pelos pais/responsáveis, os resultados revelam que crianças se sentem mais inseguras, com medo e isoladas nos tempos de pandemia, em relação ao período pré-pandêmico.⁷ Também foi demonstrado que crianças vêm apresentando com frequência falta de apetite, agitação, desatenção e ansiedade relacionada à separação. Em crianças, os sintomas de depressão e ansiedade podem se apresentar com maior frequência como apatia e falta de autocuidado, do que por expressões verbais de desesperança. Dificuldade de foco e concentração prejudicada também são comuns e podem estar associados à sintomatologia de ansiedade e de humor depressivo.⁸

Todavia, a maior parte das evidências nesse sentido concentra-se em estudos com amostras de adolescentes. Por exemplo, um estudo recente conduzido com 1.339 adolescentes demonstrou um aumento de 28% na sintomatologia depressiva nos seis primeiros meses da pandemia de COVID-19.⁹ Apesar de esses sintomas não estarem necessariamente associados a um quadro neuropsiquiátrico emergente durante a pandemia, tais manifestações são sinais de alerta aos pais/responsáveis. Esses tipos de apresentações inespecíficas, porém graves, geralmente se beneficiam do diagnóstico precoce e do encaminhamento para serviços de saúde mental.

As estimativas citadas até então derivam de estudos conduzidos por *survey online*. Um estudo recente realizou um rastreio de sintomas de depressão no cuidado primário pediátrico.¹⁰ Os resultados indicaram que o percentual de adolescentes com sintomas depressivos aumentou de 5,0% para 6,2%, com maior aumento entre indivíduos do sexo feminino. As triagens positivas de risco de suicídio aumentaram de 6,1% para 7,1%, com um aumento relativo de 34% nas chances de relatar pensamentos suicidas recentes entre adolescentes do sexo feminino. Nesse sentido, crianças e adolescentes em risco de suicídio necessitam de encaminhamento e acompanhamento iminente. Durante a pandemia, as manifestações mais comuns associadas ao comportamento suicida em adolescentes foram relacionadas à preexistência de transtornos mentais, bem como um exacerbado sentimento de solidão, e sofrimento psicológico associado à educação *online*.¹¹ Também salienta-se o sofrimento psicológico relacionado à dependência das mídias digitais e teste positivo para o SARS-CoV-2.

Particularmente em relação a crianças e adolescentes acometidos com transtornos do neurodesenvolvimento e outras condições psiquiátricas prévias à pandemia, há um risco elevado de manifestações psicológicas e emocionais na conjuntura pandêmica. Por exemplo, em crianças com paralisia cerebral, têm sido observados prejuízos no controle de crises epiléticas e piora da espasticidade e do controle motor.¹² Também salienta-se o transtorno do espectro do autismo (TEA) devido aos seguintes fatores: 1) indivíduos com TEA experimentam maior isolamento social e angústia em situações de incerteza maior comparação com seus

Tabela 1 Características dos estudos que avaliaram as consequências psicológicas e emocionais decorrentes da COVID-19 em crianças, adolescentes e pais/responsáveis

Autor/Periódico	País	Tamanho amostral	Resultados
Xie et al. ⁶ JAMA Pediatrics, 2020	China	2.330 crianças/adolescentes	Alta prevalência de sintomas de humor depressivo e sintomas de ansiedade
Barendse et al. ⁹ PsyArXiv (preprint), 2021	Estados Unidos Holanda Peru	1.339 adolescentes	Sintomas de depressão aumentaram significativamente, enquanto os sintomas de ansiedade permaneceram estáveis em geral
Mayne et al. ¹⁰ Pediatrics, 2021	Estados Unidos	91.188 adolescentes (47.684 no período da pandemia)	Sintomas de depressão e ideação suicida aumentaram durante o pandemia, especialmente entre o sexo feminino
Green et al. ¹⁷ Scientific Reports, 2021	Holanda	462 adolescentes/371 adultos jovens	Sintomas de humor depressivo aumentaram entre maio de 2020 e novembro de 2020, especialmente em adolescentes mais jovens
Zhang et al. ¹⁸ JAMA Network Open, 2020	China	1.241 crianças/adolescentes	Sintomas de humor depressivo e ideação suicida aumentaram após o fechamento das escolas
Orsini et al. ²¹ J Psychiatr Res, 2021	Itália	96 pais	Pais de filhos com teste positivo para COVID-19 eram mais propensos a desenvolver sintomas pós-traumáticos, de ansiedade e depressivos
Carroll et al. ²² Nutrients, 2020	Canadá	254 pais	Mudanças nas rotinas alimentares, aumento do tempo de tela, diminuição de atividade física. Os principais fatores que influenciam o estresse familiar incluem equilibrar trabalho com cuidados parentais, educação remota em casa e instabilidade financeira
Bailey et al. ²³ J Intellect Disabil Res, 2021	Reino Unido	294 pais	Níveis semelhantes no período pré- e pós-pandêmico em relação a qualidade de vida e sofrimento psicológico
Hampshire et al. ²⁴ E ClinicalMedicine, 2021	Reino Unido	81.337 adultos (incluindo pais)	Consequências cognitivas da COVID-19 persistem após a recuperação clínica

pares típicos; 2) evidências recentes apontam altos níveis de sintomas de estresse pós-traumático associados a estressores sociais em crianças diagnosticadas com TEA, indicando que essa população apresenta alto risco para desenvolvimento de transtorno de estresse pós-traumático no período pós-pandemia;¹³ 3) qualquer tipo de alteração em atividades cotidianas, como mudanças de horários de atividades e restrição de acesso a escola, decorrente do período de quarentena, podem causar grande desconforto e consequente alteração comportamental; 4) geralmente, essas crianças realizam acompanhamento clínico por várias horas durante a semana, com equipe multiprofissional, mas em razão das medidas de contenção de contágio, as famílias e as crianças com TEA estão enfrentando diversas restrições na possibilidade de atendimento clínico continuado; e 5) a somatória desses fatores resultou na recente apreciação do secretário-geral das Nações Unidas (ONU), António Guterres, que constatou que as consequências da pandemia de COVID-19 na vida de indivíduos com TEA é desproporcionalmente maior e necessita de atenção e esforços imediatos em nível de saúde pública.¹⁴

Nesse sentido, um aspecto extremamente relevante refere-se ao isolamento social. Apesar de muitas famílias terem ficado confinadas durante a pandemia, a solidão continua sendo um problema significativo para as crianças e adolescentes.¹⁵ Uma revisão sistemática recente encontrou 63 de 83 estudos incluídos que documentaram o impacto negativo da solidão na saúde mental de crianças e adolescentes previamente saudáveis.¹⁶ Crianças afetadas pela solidão têm maior probabilidade de apresentar sintomas de ansiedade e depressão que persistem em condições pós-pandêmicas.

Distúrbios preexistentes no funcionamento familiar, como frequentes conflitos e violência conjugal, podem ampliar o impacto negativo sobre as manifestações supracitadas. Por exemplo, Green et al. realizaram uma investigação *online* com 462 adolescentes holandeses em maio de 2020, com um acompanhamento em novembro de 2020.¹⁷ Eles identificaram que a severidade de sintomas de humor depressivo aumentou entre maio de 2020 e novembro de 2020, especialmente para adolescentes mais jovens. Houve associações positivas entre a intensidade de emoções negativas com a exposição a fatores de estresse familiar.

Ainda, um aspecto de suma importância que deve ser considerado refere-se à interrupção do ensino presencial durante a pandemia de COVID-19. Zhang et al., em um delineamento longitudinal, observaram que o fechamento das escolas acarretou em aumento significativamente de sintomas depressivos e ideação suicida em crianças e adolescentes.¹⁸ O confinamento domiciliar de crianças e adolescentes está associado a incerteza e ansiedade, que podem ser atribuídas a interrupções em sua educação, atividades físicas e oportunidades de socialização.⁵ A ausência de um ambiente escolar estruturado por um longo período resulta em perturbação da rotina, tédio e falta de ideias inovadoras para o engajamento nas diversas atividades acadêmicas e extracurriculares. Algumas crianças podem expressar níveis mais baixos de afeto por não poderem brincar ao ar livre, não encontrar amigos e não se envolver nas atividades escolares presenciais. Essas crianças também podem se tornar mais dependentes, buscando atenção frequente dos pais/responsáveis em decorrência da mudança de rotina em longo prazo. Presume-se que as crianças podem resistir a ir à escola após o término do bloqueio e podem enfrentar dificuldade em estabelecer relacionamento com seus mentores após a reabertura das escolas. Consequentemente, a restrição de mo-

vimento imposta a eles pode ter um efeito negativo de longo prazo para o desenvolvimento emocional e cognitivo e o bem-estar psicológico geral.⁵

Crianças com perda auditiva também podem ser afetadas desproporcionalmente pela educação virtual em comparação com seus pares com audição normal.¹⁹ Indivíduos com deficiência auditiva são particularmente afetados pelo que foi denominado “fadiga do Zoom”, que se deve ao aumento do esforço auditivo proveniente de dificuldades de interpretação de pistas não verbais (por exemplo, incapacidade de leitura labial em vídeo pixelado), baixa qualidade de áudio e dessincronia audiovisual. Esse fenômeno também está associado a prejuízos e atrasos no desenvolvimento da linguagem para crianças típicas.

Repercussões nos pais/responsáveis e cuidadores

A doença de um filho é reconhecida como um dos eventos mais desestabilizadores para os pais, com um impacto significativo na saúde mental dos mesmos. Há risco aumentado de desenvolvimento de uma ampla gama de sequelas psicopatológicas, como depressão, ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático. Apesar de a COVID-19 em crianças se apresentar principalmente como assintomática, ou com sintomas mais leves do que aqueles tipicamente observados em adultos, a mera suspeita de infecção por SARS-CoV-2 em crianças pode ser um evento desestabilizador para um dos pais/responsáveis.²⁰

Nesse sentido, Orsini et al. demonstraram que pais cujos filhos testaram positivo para SARS-CoV-2 estavam mais propensos a desenvolver sintomas pós-traumáticos, de ansiedade e depressivos.²¹ Resultados similares surgiram para os pais/responsáveis que ficaram em quarentena, em oposição aos que não o fizeram. Além disso, aqueles que sofreram algum tipo de prejuízo econômico decorrente da pandemia apresentaram maior prevalência de ansiedade e sintomas depressivos, enquanto a sintomatologia pós-traumática foi mais comum entre pais e mães que ficaram desempregados durante o período pandêmico. Do mesmo modo, Carroll et al. identificaram que em uma amostra de 254 famílias,²² mais da metade relatou que suas rotinas alimentares mudaram na pandemia de COVID-19, bem como o tempo de tela aumentou em 74% das mães, 61% dos pais e 87% das crianças. Ainda, a atividade física diminuiu entre 59% das mães, 52% dos pais e 52% das crianças. Os principais fatores que influenciam o estresse familiar incluem equilibrar trabalho com cuidados parentais, educação remota em casa e instabilidade financeira. Esses achados indicam que diversos fatores socioambientais podem influenciar a vulnerabilidade de pais e cuidadores ao surgimento de manifestações psicológicas e emocionais associadas à pandemia de COVID-19.

É importante salientar que evidências recentes apontam para uma reversibilidade dos efeitos negativos da pandemia nas crianças e em seus pais/responsáveis, após a liberação das medidas de distanciamento social e retorno das atividades. Bailey et al. demonstraram que o bem-estar (qualidade de vida e medidas de sofrimento psicológico) nas famílias com crianças do Reino Unido encontrou-se em níveis semelhantes nos períodos pré- e pós-pandêmico.²³ Contudo, os efeitos cognitivos decorrentes da COVID-19 nos pais/responsáveis parecem perdurar mesmo após a recuperação clínica, inclusive em casos assintomáticos.²⁴

Ainda, há um importante alerta em relação ao aumento de situações de violência dos pais e cuidadores em relação às crianças durante a pandemia. Cappa e Jijon realizaram uma revisão

da literatura sobre o tema,²⁵ levantando os seguintes pontos: 1) estudos encontraram uma diminuição nos relatórios policiais e encaminhamentos para serviços de proteção à criança, 2) resultados mistos foram encontrados com relação ao número de ligações para a polícia ou violência doméstica em linhas de apoio, e 3) estudos mostraram um aumento nas lesões relacionadas ao abuso infantil tratadas em hospitais e demais serviços de saúde. Nesse sentido, resultados emergentes indicam um aumento de situações e frequência de violência familiar, o que pode estar associado a inúmeros desfechos negativos para o desenvolvimento das crianças e adolescentes expostos a tais eventos.

Sono e COVID-19

O sono é um processo biológico essencial para a vida e para a saúde em geral. Ele exerce um papel importante na regulação das funções cerebrais e na fisiologia do organismo, como o metabolismo e a funcionamento dos sistemas imunológico, hormonal e cardiovascular.²⁶ Uma boa qualidade do sono é caracterizada principalmente por uma duração suficiente de sono, boa qualidade e regularidade e ausência de distúrbios de sono.

O sono de boa qualidade é essencial para o desenvolvimento infantil. Estudos sugerem que a privação de sono nessa etapa da vida pode comprometer a saúde física e mental de crianças e interferir em seu crescimento e desenvolvimento.²⁷ A grande variedade de sistemas afetados pela privação de sono demonstra o importante papel que ele desempenha no controle do funcionamento fisiológico adequado, tanto do sistema nervoso central quanto da sinalização periférica, que afetam o funcionamento total do corpo.²⁸

Durante o período da pandemia, as medidas de restrição de mobilidade e isolamento domiciliar adotados por diversos países modificaram de modo significativo a rotina das famílias. Pessoas que passam por quarentena geralmente relatam ser uma experiência desagradável. Separação de entes queridos, perda da liberdade de movimento, incertezas e medo em relação à doença geralmente trazem consequências psicológicas como alterações no humor e sintomas de ansiedade.²⁹

Mudanças de hábito /rotina, medo, depressão e ansiedade são potenciais fatores de risco para alterar a qualidade do sono. Na prática clínica, queixas de problemas de sono aumentaram significativamente durante a pandemia. Diversos estudos, realizados em todas as regiões do mundo, avaliaram a relação entre isolamento social/pandemia e alterações do sono em crianças e adolescentes. Esses estudos, em sua maioria, tiveram um delineamento transversal e utilizaram como instrumento de pesquisa questionários via internet (*web based survey*). A [tabela 2](#) traz um resumo dos achados.

Dentre os estudos realizados em países europeus durante a pandemia, destacam-se os realizados na Itália. Bruni et al. avaliaram 4314 crianças e adolescentes (0 a 18 anos), divididos em quatro grupos por faixa etária, por meio de plataforma digital utilizando escala de sono previamente validada e dados demográficos.³⁰ Os autores observaram atraso significativo nos horários tanto de dormir quanto de acordar em todos os grupos, além de aumento do tempo de tela. Distúrbios do sono aumentaram em todos os grupos, exceto nos adolescentes; as crianças menores apresentaram maior prevalência em aspectos como dificuldade para iniciar o sono, ansiedade na hora de dormir e despertares noturnos. Celini et al. avaliaram 299 díades de mães/filhos,³¹ estes com idades entre 6 e 10 anos. Os autores

observaram atraso no horário de dormir na população infantil; entre as mães, houve aumento de problemas emocionais e de conduta, além de hiperatividade. As mães também apresentaram piora na qualidade do sono dependendo de suas condições de trabalho (domiciliar × externo). As que mantiveram atividades profissionais que demandavam trabalho fora de casa tiveram menos alterações no sono.

O estudo de Androutsos et al.,³² realizado na Grécia, também avaliou crianças e adolescentes. Foi evidenciado, durante o período de isolamento social (*lockdown*), aumento do tempo de tela, aumento da duração do sono, redução da atividade física e aumento de peso corporal. Alonso-Martinez et al.³³ avaliaram crianças em idade pré-escolar na Espanha e observaram redução na atividade física total e na eficiência do sono e aumento do sedentarismo e de sintomas internalizantes e externalizantes. As crianças que mantiveram sua atividade física de maneira regular tiveram menos sintomas internalizantes que seus pares sedentários.

O estudo de Markovic et al. traz um desenho longitudinal com duas avaliações de seguimento,³⁴ todas realizadas em 2020, de maneira *online*. Foram incluídos 452 lactentes (0 a 35 meses) e 412 pré-escolares de diversos países europeus. Foi observada uma abrupta queda na qualidade do sono em todos os grupos, mas de modo transitório. O nível de estresse dos cuidadores foi um fator de risco significativo para a piora da qualidade do sono em ambos os grupos durante todas as avaliações.

Estudos realizados em países do Oriente Médio também evidenciaram alterações significativas do sono durante a pandemia. Na Tunísia, Abid et al. avaliaram 100 crianças (8,66 ± 3,3 anos) por meio de estudo *online* utilizando a escala Pittsburgh de qualidade do sono.³⁵ Os autores observaram que durante o período de confinamento ocorreu piora em todos os índices, principalmente em meninas, que apresentaram maior tempo de tela e piora na qualidade do sono. Houve correlação significativa entre maior tempo de tela e pior escore na escala de sono.

O estudo de Ranjbar et al.³⁶ teve uma amostra de 20.697 crianças com média de idade de 13,7 anos, a maioria do sexo feminino (69,3%), moradores de áreas urbanas e frequentando escolas públicas. Foi observado aumento da duração total de sono e do uso de telas. No estudo de Ghanamah & Eghbaria-Ghanamah,³⁷ também realizado de maneira *online* durante a pandemia, com crianças de origem árabe moradoras de Israel, foi observado em metade da amostra a demanda de dormir com os pais e medos que não eram reportados previamente. A maioria das crianças também apresentou aumento das queixas de irritabilidade, mudanças de humor, aumento do uso de telas, redução da atividade física e problemas de sono (dormindo mais tempo, entre outros).

Na Ásia, destacamos três estudos - dois realizados na China,^{38,39} com grande casuística, e outro em Singapura. O estudo de Zhou et al. incluiu 11.835 adolescentes e adultos jovens e observou-se prevalência de insônia de 23% - sexo feminino e morar em zona urbana foram fatores de risco. Depressão e ansiedade também foram fatores de risco para insônia. O estudo de Liu et al. incluiu crianças (n = 1.619) com idade entre 4 a 6 anos, avaliadas durante a pandemia. Quando comparadas à amostra com dados coletados em 2018, foi observado aumento de problemas de sono (dormir e acordar mais tarde). Boas práticas de higiene do sono foram positivas na redução dos problemas.

Lim et al. questionaram pais de 593 crianças/adolescentes de Singapura, com idade entre 3 e 16 anos, frequentadores de escola, antes e após a pandemia.⁴⁰ Foi observado aumento do

Tabela 2 Características dos estudos que avaliaram as consequências na qualidade do sono decorrentes da COVID-19 em crianças e adolescentes

Autor/Periódico	País	Tamanho amostral	Resultados
Androutsos et al. ³² Nutrients, 2021	Grécia	397 crianças/ adolescentes	Aumento da duração do sono e do tempo de tela. Redução da atividade física
Abid et al. ³⁵ Int J Environ Res Public Health, 2021	Tunísia	100 (média 8 anos)	Piora do sono e aumento tempo tela
Ghanamah & Eghbaria-Ghanamah ³⁷ Int J Environ Res Public Health, 2021	População árabe em Israel	382 (5-11 anos)	41,4% com problemas de sono. Aumento da duração do sono e do tempo de tela. Redução da atividade física
Ranjbar et al. ³⁶ Environ Health Prev Med, 2021	Irã	20.697 (Grade 1-12)	Aumento da duração do sono e do tempo de tela
Suffren et al. ⁴¹ Int J Environ Res Public Health, 2021	Canadá (Quebec)	144 famílias (filhos 9-12 anos)	Alterações nos hábitos de sono da família relacionadas a medo de COVID-19
Liu et al. ³⁹ J Sleep Res, 2021	China	1.619 (4-6 anos)	Dormir e acordar mais tarde, maior duração noturna, menos sestas
Cellini et al. ³¹ J Pediatr Psychol, 2021	Itália	299 (6-10 anos)	Dormir e acordar mais tarde, piora na qualidade do sono
Alonso-Martínez et al. ³³ Int J Environ Res Public Health, 2021	Espanha (Pamplona)	268 (4-6 anos)	Pior eficiência do sono
Lim et al. ⁴⁰ Sleep Med, 2021	Singapura	593 (3-16 anos)	Maior duração do sono durante o fechamento das escolas
Aguilar-Farias et al. ⁴³ Int J Environ Res Public Health, 2020	Chile	3.157 (1-5 anos)	Aumento da duração do sono e do tempo de tela
Kahn et al. ⁴² Sleep Health, 2021	US	572 (1-12 meses)	Dormir mais tarde e por mais tempo
Zhou et al. ³⁸ Sleep Med, 2020	China	11.835 adolescentes e adultos jovens	23% de insônia
Bruni et al. ³⁰ Sleep Med, 2021	Itália	4.314 crianças/adolescentes	O confinamento gerou um atraso no horário de sono em todas as faixas etárias, bem como um aumento dos distúrbios do sono em todos os grupos, exceto adolescentes
Wearick-Silva et al. ⁴⁴ Jornal de Pediatria (in press), 2021	Brasil (Rio Grande do Sul)	577 díades (pais + filhos) 0-17 anos	Observaram alterações no sono em 0-3 anos, 58,6% 4-12 anos, 33,9% 13-17 anos, 56,6%

tempo de sono, com dormir e acordar mais tarde, com maior evidência em estudantes do Ensino Médio.

Em dois estudos realizados no Canadá e nos Estados Unidos, foram avaliadas as relações entre pais-filhos de 144 famílias com crianças com idade entre 9 e 12 anos, durante a pandemia. O estudo canadense foi conduzido por meio de contato telefônico. Observou-se que o temor dos pais/responsáveis em relação à COVID-19 era associado a mais temor pelas crianças, assim como as alterações de hábitos de sono eram associadas a maiores preocupações com a COVID-19.⁴¹ No estudo americano, foram entrevistadas mães de 572 lactentes, comparando as que estavam em confinamento domiciliar com as que estavam trabalhando de maneira presencial. A avaliação ocorreu em quatro momentos utilizando videomonografia. Na avaliação inicial, foram observados mais problemas de sono nos lactentes cujas mães estavam em casa.⁴²

Na América do Sul, destacamos dois estudos - um realizado no Chile e outro no Brasil. No estudo chileno, que envolveu 3.157 pais/responsáveis de crianças com idade entre 1 e 5 anos, foram avaliados tempo de tela, hábitos de sono e atividade física. No período inicial da pandemia, houve redução do tempo de atividade física, aumento do uso recreacional de telas e da duração do sono, além de piora na qualidade do sono.⁴³ No estudo realizado no Brasil, foram avaliadas 577 famílias com filhos entre 0 e 17 anos. Os respondentes eram direcionados para questionários *online* de acordo com a faixa etária. Foram observadas alterações no sono em 69,8% dos adultos, 58,6% das crianças com 0 a 3 anos, 33,9% em indivíduos com idade entre 4 e 12 anos, e 56,6% nos adolescentes. Sexo feminino e ter filhos com problemas de sono foram fatores preditores de problemas de sono nos pais. A percepção subjetiva sobre a piora do sono evidenciou queixas na esfera emocional (ansiedade e medo) nos pais e alterações na rotina do sono (dormir mais tarde) em todos os grupos de crianças/adolescentes.⁴⁴

Em relação a comorbidades da esfera emocional/comportamental, durante a pandemia, Bruni et al. avaliaram 992 crianças e adolescentes italianos com transtorno do déficit de atenção (TDAH).⁴⁵ Os autores observaram que o período de isolamento social impactou de maneira negativa na organização do sono, diminuindo ou aumentando o tempo total de sono. Também foi vista uma associação significativa entre aumento do tempo de tela e atraso para iniciar o sono, assim como duração mais curta. Panda et al. realizaram uma revisão sistemática incluindo 15 estudos e totalizando a avaliação de 22.996 crianças/adolescentes.⁴⁶ Eles observaram percentuais elevados de ansiedade, depressão, irritabilidade e desatenção (respectivamente, 34,5%, 41,7%, 42,3% e 30,8%). O estado comportamental/emocional de quase 80% das crianças da amostra foi alterado durante a pandemia; medo da COVID-19 (22,5%), tédio (35,2%) e alterações do sono (21,3%) foram os principais fatores. Crianças com transtornos neurocomportamentais prévios do tipo TEA e TDAH tiveram maior probabilidade de piora dos sintomas.

Conclusão

Como exposto, há uma ampla gama de consequências da pandemia de COVID-19 para crianças e adolescentes que incluem, sobretudo, aumento de sintomas de humor depressivo decorrente da privação de interação social e fechamento das escolas. Além disso, alguns estudos relatam aumento dos sintomas de ansiedade, ideação suicida, bem como potenciais atrasos

no desenvolvimento da linguagem e motricidade. Há também importantes consequências para a saúde mental dos pais/responsáveis e cuidadores. As recomendações para garantir o bem-estar mental de crianças e adolescentes durante e após a pandemia estão sendo discutidas, e incluem uma rede colaborativa entre pais/responsáveis, professores, pediatras, psicológicos, psiquiatras, neurologistas, demais profissionais da saúde e gestores de políticas de saúde pública.⁵ O papel dos pais/responsáveis e familiares é fundamental nesse sentido, uma vez que em tempos de grande estresse e incerteza, um ambiente familiar seguro e organizado em relação a horários e atividades é um forte fator de proteção. Há evidências de que as estratégias de enfrentamento ao estresse (*coping*) parental afetam a saúde mental das crianças após situações de desastres.⁵

Em relação ao impacto da pandemia *per se* e do consequente isolamento social na qualidade do sono, na faixa etária pediátrica (incluindo de lactentes a adolescentes), fica claro que as mudanças de rotina e o temor pela pandemia impactaram negativamente a qualidade do sono, de maneira globalizada. Entretanto, cabe ressaltar que a maioria dos estudos publicados até o momento utilizou um desenho transversal e aplicou questionários de rastreamento *online*. Os poucos estudos de caráter longitudinal sugerem que talvez essas alterações tenham sido transitórias e mais prevalentes no início da pandemia, isto é, consequentes da imposição súbita de mudanças de hábitos e rotinas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

MLN é bolsista PQ 1D do CNPq (306338/2017-3).

Referências

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33.
2. Zhao L, Sznajder K, Cheng D, Wang S, Cui C, Yang X. Coping styles for mediating the effect of resilience on depression among medical students in web-based classes during the COVID-19 pandemic: cross-sectional questionnaire study. *J Med Internet Res.* 2021;23:e25259.
3. Worldometer. Coronavirus death toll 2021. [Cited 2021 Aug 13]. [Available from: www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-toll/].
4. Mulugeta T, Tadesse E, Shegute T, Desta TT. COVID-19: socio-economic impacts and challenges in the working group. *Heliyon.* 2021;7:e07307.
5. Singh S, Roy D, Sinha K, Parveen S, Sharma G, Joshi G. Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations. *Psychiatry Res.* 2020;293:113429.
6. Xie X, Xue Q, Zhou Y, Zhu K, Liu Q, Zhang J, et al. Mental health status among children in home confinement during the Coronavirus disease 2019 outbreak in Hubei Province, China. *JAMA Pediatr.* 2020;174:898-900.
7. Viner RM, Russell SJ, Croker H, Packer J, Ward J, Stansfield C, et al. School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:397-404.

8. Esch P, Bocquet V, Pull C, Couffignal S, Lehnert T, Graas M, et al. The downward spiral of mental disorders and educational attainment: a systematic review on early school leaving. *BMC Psychiatry*. 2014;14:237.
9. Barendse M, Flannery J, Cavanagh C, Aristizabal M, Becker SP, Berger E, et al. Longitudinal change in adolescent depression and anxiety symptoms from before to during the COVID-19 pandemic: a collaborative of 12 samples from 3 countries. (2021, February 3) *PsyArXiv [Preprint]*. Available from: <https://doi.org/10.31234/osf.io/hn7us>.
10. Mayne SL, Hannan C, Davis M, Young JF, Kelly MK, Powell M, et al. COVID-19 and Adolescent Depression and Suicide Risk Screening Outcomes. *Pediatrics*. 2021: :e2021051507. [Epub ahead of print].
11. Manzar MD, Albougami A, Usman N, Mamun MA. Suicide among adolescents and youths during the COVID-19 pandemic lockdowns: A press media reports-based exploratory study. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*. 2021;34:139-46.
12. Ben-Pazi H, Beni-Adani L, Lamdan R. Accelerating telemedicine for cerebral palsy during the COVID-19 pandemic and beyond. *Front Neurol*. 2020;11:746.
13. Taylor JL, Gotham KO. Cumulative life events, traumatic experiences, and psychiatric symptomatology in transition-aged youth with autism spectrum disorder. *J Neurodev Disord*. 2016;8:28.
14. Guterres A. COVID-19 should not herald rollback in rights for people with autism: UN chief. In: Twitter, editor. 2020.
15. Bartek N, Peck JL, Garzon D, VanCleve S. Addressing the clinical impact of COVID-19 on pediatric mental health. *J Pediatr Health Care*. 2021;35:377-86.
16. Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, Reynolds S, Shafran R, Brigden A, et al. Rapid systematic review: the impact of social isolation and loneliness on the mental health of children and adolescents in the context of COVID-19. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59:1218-39.e3.
17. Green KH, van de Groep S, Sweijen SW, Becht AI, Buijzen M, de Leeuw RN, et al. Mood and emotional reactivity of adolescents during the COVID-19 pandemic: short-term and long-term effects and the impact of social and socioeconomic stressors. *Sci Rep*. 2021;11:11563.
18. Zhang L, Zhang D, Fang J, Wan Y, Tao F, Sun Y. Assessment of mental health of Chinese primary school students before and after school closing and opening during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2021482.
19. Charney SA, Camarata SM, Chern A. Potential impact of the COVID-19 pandemic on communication and language skills in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;165:1-2.
20. Corsi M, Orsini A, Pedrinelli V, Santangelo A, Bertelloni CA, Carli N, et al. PTSD in parents of children with severe diseases: a systematic review to face Covid-19 impact. *Ital J Pediatr*. 2021;47:8.
21. Orsini A, Corsi M, Pedrinelli V, Santangelo A, Bertelloni C, Dell'Oste V, et al. Post-traumatic stress, anxiety, and depressive symptoms in caregivers of children tested for COVID-19 in the acute phase of the Italian outbreak. *J Psychiatr*. 2021;135:256-63.
22. Carroll N, Sadowski A, Laila A, Hruska V, Nixon M, Ma DW, et al. The impact of COVID-19 on health behavior, stress, financial and food security among middle to high income Canadian families with young children. *Nutrients*. 2020;12:2352.
23. Bailey T, Hastings RP, Totsika V. COVID-19 impact on psychological outcomes of parents, siblings and children with intellectual disability: longitudinal before and during lockdown design. *J Intellect Disabil Res*. 2021;65:397-404.
24. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly AE, Grant JE, Patrick F, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EclinicalMedicine*. 2021:101044.
25. Cappa C, Jijon I. COVID-19 and violence against children: A review of early studies. *Child Abuse Negl*. 2021;116:105053.
26. Aldabal L, Bahammam AS. Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation. *Open Respir Med J*. 2011;5:31-43.
27. Alimoradi Z, Broström A, Tsang HWH, Griffiths MD, Haghayegh S, Ohayon MM, et al. Sleep problems during COVID-19 pandemic and its' association to psychological distress: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine*. 2021;36:100916.
28. Jahrami H, BaHammam AS, AlGahtani H, Ebrahim A, Faris M, AlEid K, et al. The examination of sleep quality for frontline healthcare workers during the outbreak of COVID-19. *Sleep Breath*. 2021;25:503-11.
29. Rubin GJ, Wessely S. The psychological effects of quarantining a city. *BMJ*. 2020;368:m313.
30. Bruni O, Malorgio E, Doria M, Finotti E, Spruyt K, Melegari MG, et al. Changes in sleep patterns and disturbances in children and adolescents in Italy during the Covid-19 outbreak. *Sleep Med*. 2021. S1389-9457(21)00094-0. [Epub ahead of print].
31. Cellini N, Canale N, Mioni G, Costa S. Changes in sleep pattern, sense of time and digital media use during COVID-19 lockdown in Italy. *J Sleep Res*. 2020;29:e13074.
32. Androutsos O, Perperidi M, Georgiou C, Chouliaras G. Lifestyle changes and determinants of children's and adolescents' body weight increase during the first COVID-19 lockdown in Greece: the COV-EAT Study. *Nutrients*. 2021;13:930.
33. Alonso-Martínez AM, Ramírez-Vélez R, García-Alonso Y, Izquierdo M, García-Hermoso A. Physical Activity, Sedentary Behavior, Sleep and Self-Regulation in Spanish Preschoolers during the COVID-19 Lockdown. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:693. doi: 10.3390/ijerph18020693. PMID: 33467399; PMCID: PMC7830291.
34. Markovic A, Mühlematter C, Beaugrand M, Camos V, Kurth S. Severe effects of the COVID-19 confinement on young children's sleep: A longitudinal study identifying risk and protective factors. *J Sleep Res*. 2021:e13314.
35. Abid R, Ammar A, Maaloul R, Souissi N, Hammouda O. Effect of COVID-19-related home confinement on sleep quality, screen time and physical activity in Tunisian boys and girls: a survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:3065.
36. Ranjbar K, Hosseinpour H, Shahriarirad R, Ghaem H, Jafari K, Rahimi T, et al. Students' attitude and sleep pattern during school closure following COVID-19 pandemic quarantine: a web-based survey in south of Iran. *Environ Health Prev Med*. 2021;26:33.
37. Ghanamah R, Eghbaria-Ghanamah H. Impact of COVID-19 pandemic on behavioral and emotional aspects and daily routines of Arab Israeli children. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:2946.
38. Zhou SJ, Wang LL, Yang R, Yang XJ, Zhang LG, Guo ZC, et al. Sleep problems among Chinese adolescents and young adults during the coronavirus-2019 pandemic. *Sleep Med*. 2020;74:39-47.
39. Liu Z, Tang H, Jin Q, Wang G, Yang Z, Chen H, et al. Sleep of preschoolers during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak. *J Sleep Res*. 2021;30:e13142.
40. Lim MT, Ramamurthy MB, Aishworiya R, Rajgor DD, Tran AP, Hiriyyur P, et al. School closure during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic - Impact on children's sleep. *Sleep Med*. 2021;78:108-14.
41. Suffren S, Dubois-Comtois K, Lemelin JP, St-Laurent D, Milot T. Relations between child and parent fears and changes in family functioning related to COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:1786.
42. Kahn M, Barnett N, Glazer A, Gradisar M. Infant sleep during COVID-19: Longitudinal analysis of infants of US mothers in home confinement versus working as usual. *Sleep Health*. 2021;7:19-23.
43. Aguilar-Farías N, Toledo-Vargas M, Miranda-Marquez S, Cortinez-O'Ryan A, Cristi-Montero C, Rodriguez-Rodriguez F, et al.

- Sociodemographic predictors of changes in physical activity, screen time, and sleep among toddlers and preschoolers in Chile during the COVID-19 pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;18:176.
44. Wearick-Silva LE, Richter S, Viola TW, Nunes ML, COVID-19-Sleep Research Group. Sleep quality among parents and their children during COVID-19 pandemic in a Southern - Brazilian sample. *J Pediatr (Rio J)*. 2021; in press.
 45. Bruni O, Giallonardo M, Sacco R, Ferri R, Melegari MG. The impact of lockdown on sleep patterns of children and adolescents with ADHD. *J Clin Sleep Med*. 2021. [Epub ahead of print].
 46. Panda PK, Gupta J, Chowdhury SR, Kumar R, Meena AK, Madaan P, et al. Psychological and behavioral impact of lockdown and quarantine measures for COVID-19 pandemic on children, adolescents and caregivers: a systematic review and meta-analysis. *J Trop Pediatr*. 2021;67:fmaa122.



ARTIGO DE REVISÃO

Estresse tóxico, epigenética e desenvolvimento infantil[☆]

Maria Clara de Magalhães-Barbosa ^a, Arnaldo Prata-Barbosa ^a,
Antonio José Ledo Alves da Cunha ^{a,b,*}

^a Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 31 de agosto de 2021; aceito em 14 de setembro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Desenvolvimento infantil;
Epigenética;
Estresse tóxico;
Experiências adversas na infância

Resumo

Objetivos: Descrever o conceito de estresse tóxico, apresentar os fundamentos da epigenética e discutir a relação de ambos com o desenvolvimento infantil.

Fonte dos dados: Revisão narrativa de literatura por meio de busca nas bases SciELO, Lilacs, Medline com os termos *Adverse Childhood Experience OR Early Life Stress, Epigenomic OR Epigenetic, Child Development OR Infant Development*.

Síntese dos dados: A resposta ao estresse continuado, conhecida como tóxica, pode ocorrer quando uma criança experimenta adversidades intensas, frequentes e/ou prolongadas - como abuso físico ou emocional e negligência crônica - sem apoio adequado de adultos. Esse estresse tóxico pode ter efeitos nocivos no aprendizado, no comportamento e na saúde ao longo da vida. A epigenética, uma área emergente de pesquisa científica, mostra como as influências ambientais afetam as expressões dos genes e explica como as experiências iniciais podem ter impacto ao longo da vida.

Conclusões: O estresse tóxico (que pode ser explicado em parte por alterações epigenéticas) produz alterações nos sistemas de resposta do corpo humano que podem ser temporárias ou duradouras. O pediatra deve conhecer esses mecanismos e suas consequências e buscar preveni-los, promovendo saúde, bem-estar e qualidade de vida das crianças e contribuindo para seu pleno desenvolvimento.

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

Nos últimos anos, tem-se pesquisado e aprofundado o conhecimento em relação aos efeitos do estresse nos primeiros anos de vida, assim como suas consequências para a saúde durante os

anos posteriores. As sociedades científicas e as que reúnem profissionais de diversas áreas da saúde têm dado ênfase a essa temática, em especial nos períodos atuais da pandemia de COVID-19. Mesmo em épocas anteriores à pandemia, a Sociedade Brasileira de Pediatria se preocupou com essa temática e produziu material informativo com o intuito de aprofundar o conhecimento e orientar pediatras em ações preventivas, objetivando diminuir os efeitos desse importante problema que afeta o ser humano globalmente.¹ A fim de contribuir com essas iniciativas, o presente artigo tem como objetivos revisar os con-

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.09.007>

^{*} Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Faculdade de Medicina, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^{*} Autor para correspondência.

E-mail: acunha@hucff.ufrj.br (A.J.L.A. Cunha).

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/>).

ceitos do estresse que pode afetar a criança, em especial o estresse tóxico nos primeiros anos de vida; apresentar os fundamentos da epigenética, uma área de investigação relativamente nova; e discutir as relações do estresse tóxico com a epigenética e suas repercussões no desenvolvimento infantil.

Métodos

Objetivos

Descrever o conceito de estresse tóxico, apresentar os fundamentos da epigenética e discutir sua relação com o desenvolvimento infantil.

Desenho do estudo

Revisão narrativa de literatura por meio de busca nas bases SciELO, Lilacs, Medline com os termos *Adverse Childhood Experience OR Early Life Stress, Epigenomic OR Epigenetic, Child Development OR Infant Development*.

Síntese dos dados

Estresse tóxico

É importante distinguir entre três tipos de respostas ao estresse que ocorrem nos seres humanos: a positiva, a tolerável e a tóxica. Esses três termos referem-se aos efeitos dos sistemas de resposta ao estresse no corpo humano, e não ao evento estressante ou à própria experiência. A resposta “positiva” ao estresse é uma parte normal e essencial do desenvolvimento saudável, caracterizada por breves aumentos na frequência cardíaca e elevações leves nos níveis hormonais. Várias situações podem desencadear uma resposta positiva ao estresse - por exemplo, quando a criança é apresentada a um novo professor ou quando é levada para tomar uma vacina injetável em uma unidade de saúde.

A resposta ao estresse tolerável ativa os sistemas de alerta do corpo humano em maior grau do que o estresse positivo. O estresse tolerável resulta de dificuldades mais graves e duradouras, como a perda de um ente querido, um desastre natural ou uma lesão dolorosa como uma contusão. Se essa ativação for limitada no tempo e a criança receber ajuda de adultos para se adaptar, algumas vezes referida como “ativação tamponada”, o cérebro e outros órgãos se recuperam do que poderiam ser efeitos nocivos.

A resposta mais grave e menos desejável ao estresse, a considerada tóxica (chamada, portanto, de “estresse tóxico”) pode ocorrer quando uma criança experimenta adversidades intensas, frequentes e/ou prolongadas - como abuso físico ou emocional, negligência crônica, uso abusivo de drogas ou doenças mentais nos responsáveis, exposição à violência e/ou em virtude de consequências acumuladas de dificuldades econômicas familiares - sem apoio adequado de adultos.² Em suma, o estresse tóxico ocorre quando a criança passa por situações incomuns e ameaçadoras de maneira constante e repetida, por períodos prolongados e sem o apoio de um adulto cuidador. Além das situações mencionadas, podemos citar também a exposição à violência doméstica, como brigas constantes entre os pais/responsáveis, histórico de vício em drogas dentro da família, *bullying*, problemas mentais na família e casos de pobreza extrema.³

Epigenética

O termo epigenética foi cunhado por Conrad Waddington, um estudioso de genética e biologia do desenvolvimento, em meados do século XX, para definir um ramo da Biologia que estuda as interações entre genes e seus produtos que originam o fenótipo. Baseava-se em uma visão altamente determinística, na qual o destino do desenvolvimento tecidual, embora pudesse apresentar alguma variação em função da exposição ambiental, era inexoravelmente determinado pelos genes, e não pelo ambiente. Em meados dos anos 1970, um modelo molecular foi proposto para explicar a ativação ou inativação da atividade gênica e sua transmissão hereditária, baseado na ideia de que a modificação do DNA nas regiões promotoras do gene, por meio da metilação enzimática da citosina, poderia ter o efeito de “ligar” e “desligar” genes durante o desenvolvimento. Curiosamente, o termo epigenética não foi utilizado em nenhum dos estudos daquela época sobre metilação do DNA e expressão genética, provavelmente porque tinha sido previamente utilizado em contextos completamente diversos. No final da década de 1980, um artigo publicado por Holliday (1987) na revista *Science*, sob o título “A herança dos defeitos epigenéticos”, representou um marco na história da epigenética. Nesse artigo, o autor revisa o termo introduzido por Waddington e passa a utilizá-lo para caracterizar situações em que a metilação do DNA acarreta alterações na atividade genética, discutindo seu papel no câncer e no envelhecimento, estimulando o interesse pelos fenômenos epigenéticos e investimentos em pesquisas destinadas a sua investigação.⁴

Embora o recente sequenciamento do genoma humano tenha contribuído muito para a compreensão de várias doenças complexas, logo se percebeu que a epigenética desempenhava um papel importante na expressão dos genes. A mudança de foco dos estudos genéticos da estrutura da molécula do DNA para mecanismos “além da molécula de DNA”, usando os novos conceitos epigenéticos, forneceu a base para vincular a genética e os fatores ambientais à origem de um vasto número de doenças - desde distúrbios de vias moleculares durante o desenvolvimento embrionário e fetal até doenças imunologicamente mediadas, como alergias, distúrbios autoimunes e câncer.⁵

A definição atual de epigenética se refere a modificações do DNA (ou fatores associados que contêm informação) que não modificam a sequência de nucleotídeos do DNA (não são mutações gênicas), são mantidas durante a divisão celular, são influenciadas pelo ambiente e causam mudanças estáveis na expressão gênica. Essa definição resulta da compreensão do profundo efeito do ambiente na plasticidade do desenvolvimento, principalmente relacionada ao envelhecimento e à suscetibilidade a doenças. Assim, a paisagem epigenética agora é vista de maneira mais dinâmica do que a visão determinística de Waddington.⁶

Paralelamente ao termo epigenética, surgiu um vasto vocabulário associado a esse campo de estudo. O termo epigenoma se refere à distribuição genômica das alterações epigenéticas e abrange todas as informações nucleares que se transmitem hereditariamente durante a divisão celular e que controlam o desenvolvimento, a diferenciação dos tecidos e a responsividade celular. A epigenética explica por que as células de diferentes órgãos e tecidos, contendo essencialmente o mesmo DNA, desempenham funções tão diferentes e retêm sua identidade à medida que suas células se dividem. Essa identidade celular só é possível por meio de uma informação adicionada aos genes, que é a informação epigenética, controlada pela sequência do

genoma, pela exposição ambiental e por fatores aleatórios. A epigenética, portanto, está na interface do genoma, do desenvolvimento e da exposição ambiental.⁶

Há vários mecanismos epigenéticos diferentes que interagem para regular a expressão genética, modificando o acesso do DNA à transcrição ou por meio de outros fatores reguladores. Os três mecanismos fundamentais incluem a metilação do DNA, as modificações das histonas e o RNA não codificante (fig. 1). A metilação é o mais estudado.

A metilação do DNA consiste na ligação de um grupo metil (CH₃) a uma base de citosina, mais frequentemente em um dinucleotídeo CpG (Citosina-fosfato-Guanina), catalisada por uma metiltransferase de DNA. Essa modificação de DNA ocorre em uma região rica em resíduos CpG (ilhas CpG), frequentemente encontradas em regiões regulatórias (promotoras) da molécula de DNA (fig. 2). Dentro das ilhas CpG, a metilação da citosina pode silenciar ou ativar a expressão gênica (a capacidade de transcrição do gene), dependendo de funções pré-programadas para os tecidos ou de influências ambientais, funcionando como um “botão liga-desliga”. Padrões de metilação em ilhas CpG são conservados durante a mitose de célula para célula. A metilação do DNA pode ser reversível, o que significa que os genes podem ser ativados ou desativados ao longo da vida, mas também podem ser permanentemente metilados por meio da diferenciação celular.⁷ A desmetilação do DNA é aceita como necessária para o desenvolvimento embrionário e o processo de diferenciação celular, durante o qual as células-tronco embrionárias estreitam gradualmente suas identidades em diferentes tipos de células juntamente com a perda de pluripotência.⁸

As histonas são oito proteínas que servem de sustentação para o DNA, organizando-se no núcleo celular em pacotes denominados nucleossomos. Cada nucleossomo é formado por uma histona envolvida por duas alças de DNA, e vários nucleossomos montados em um arranjo linear formam a cromatina, que existe em duas configurações. A eucromatina, presente em células-tronco embrionárias, é uma forma “desenrolada” e metabolicamente ativa, em que os nucleossomos expostos possibilitam a transcrição; a heterocromatina, presente em células diferenciadas, é uma forma metabolicamente inativa, na qual os nucleossomos compactados limitam o acesso dos

fatores de transcrição às regiões promotoras dos genes.⁵ Aminoácidos das caudas das histonas podem sofrer modificações epigenéticas (acetilação, metilação, fosforilação, ubiquitinação ou sumoilação), que podem resultar em mudanças na estrutura da cromatina, levando à alteração na capacidade de ligação de regiões promotoras do gene a sítios de transcrição.⁹

Por sua vez, os RNAs não codificantes são RNAs curtos de fita simples, denominados microRNAs (miRNA), que atuam de maneira regulatória e são capazes de suprimir a produção de proteínas. A metilação do DNA pode influenciar os níveis de miRNA e, inversamente, os miRNA podem ter como alvo a tradução de enzimas envolvidas na modificação de histonas e na metilação do DNA.⁹

A mensuração laboratorial das alterações epigenéticas se resumem principalmente à análise da metilação do DNA. Atualmente, existem vários métodos para isso; descrevê-los em detalhes foge ao escopo desta revisão. Uma das técnicas de quantificação de metilação do DNA é o tratamento dessas moléculas com bissulfato de sódio, que transforma as citosinas não metiladas em uracila e preserva as citosinas metiladas. O sequenciamento genômico feito em seguida descortina a proporção de ilhas CpG metiladas. Esse método oferece ampla cobertura genômica, quantificação precisa e boa reprodutibilidade, mas seu custo é alto.¹⁰ Métodos alternativos ao bissulfato foram desenvolvidos, utilizando anticorpos específicos para reconhecer a metilação do DNA, proteínas domínio de ligação a metil ou, ainda, enzimas de restrição, seguidas de sequenciamento de alto rendimento.¹⁰ A nova geração de plataformas de sequenciamento com tecnologia de hibridização de microarranjos possibilitou o estudo da metilação no genoma total com resolução de pares de bases individuais, propiciando a preparação de mapas genômicos de metilação de DNA.⁸

Algumas barreiras limitam a aplicação desses métodos, como algumas etapas demoradas e cansativas, falsos resultados decorrentes de erros, elevado custo das tecnologias de alto rendimento e complexidade para operar em laboratórios padrão. Nenhum dos métodos de análise de metilação de DNA é adequado para todas as finalidades, e a melhor abordagem depende dos objetivos de cada estudo e das condições de realização dos testes.¹⁰

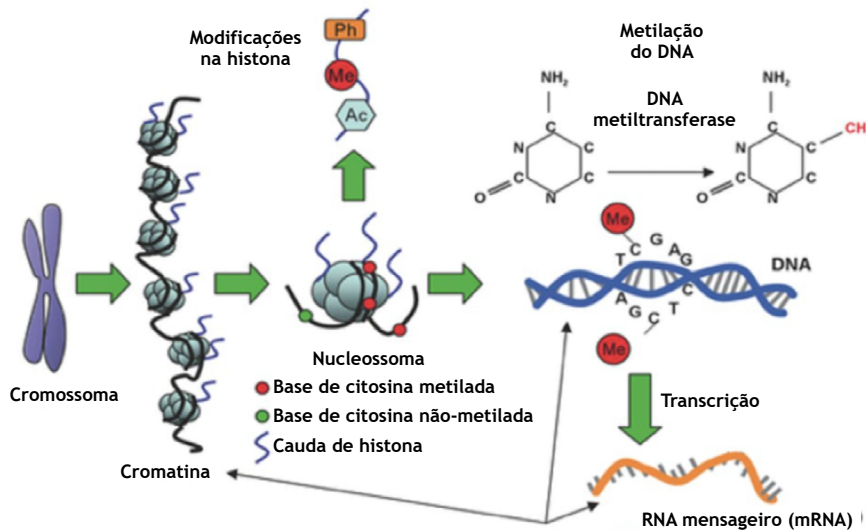


Figura 1 Tipos de alterações epigenéticas: metilação do DNA, modificações na histona e microRNA (miRNA).

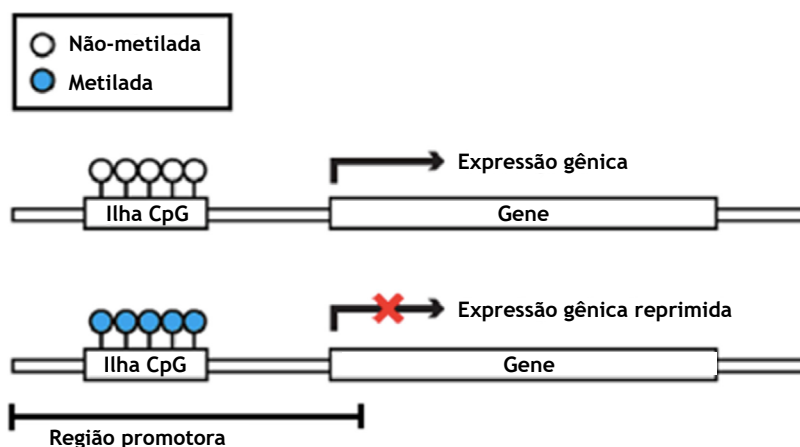


Figura 2 Região promotora do gene com ilhas CpG metiladas e não metiladas.

Relações do estresse tóxico com a epigenética e suas repercussões no desenvolvimento infantil

Pesquisas científicas têm corroborado a hipótese epigenética de que influências ambientais podem afetar a maneira como os genes se expressam e em que condições isso ocorre. As primeiras experiências de vida podem determinar como os genes são ativados e desativados e até mesmo se alguns se expressam ou não. Durante o desenvolvimento, o DNA que compõe nossos genes acumula marcas químicas que constituem o epigenoma e determinam a quantidade expressa de genes. As diferentes experiências que as crianças têm ao longo de seu desenvolvimento reorganizam essas marcas químicas. Isso explica por que gêmeos geneticamente idênticos podem mostrar comportamentos, habilidades, saúde e realizações diferentes.¹¹

As modificações epigenéticas podem ocorrer como eventos isolados ou, mais comumente, podem agir em conjunto com fatores genéticos. Ou seja, há uma relação entre epigenoma e genoma. Polimorfismos genéticos, que são variações nas sequências de DNA entre os indivíduos, podem estar associados à metilação do DNA em sítios específicos e certamente influenciam o modo como os genes são expressos e como as proteínas codificadas por esses genes funcionarão.⁹ Os genes herdados dos pais, portanto, não definem isoladamente o desenvolvimento futuro de uma criança. Mas o ambiente em que ela se desenvolve fornece experiências marcantes que modificam quimicamente determinados genes que, por sua vez, definem quanto e quando eles serão expressos. Portanto, ao mesmo tempo em que fatores genéticos exercem fortes influências, os fatores ambientais têm a capacidade de alterar o funcionamento dos genes herdados.¹¹

O momento das modificações epigenéticas ao longo da vida de um ser humano também é de grande importância. Existem alguns períodos críticos bem definidos na programação epigenética, e eles ocorrem mais notavelmente antes e logo após o nascimento e em especial na primeira infância. É provável que quanto mais precoce a modificação epigenética, mais extensos sejam seus efeitos.¹² Os processos epigenéticos são, portanto, naturais e essenciais para muitas funções do organismo, mas se ocorrerem de maneira inadequada, podem acarretar efeitos adversos graves à saúde e ao comportamento.¹³

As experiências adversas fetais e na primeira infância podem levar a alterações físicas e químicas no cérebro, que podem durar por toda a vida. Experiências prejudiciais, como desnutrição, exposição a toxinas ou substâncias químicas e estresse tóxico antes do nascimento ou na primeira infância são incor-

parados à arquitetura do cérebro em desenvolvimento por meio do epigenoma. As “memórias biológicas” associadas a essas alterações epigenéticas podem afetar múltiplos sistemas orgânicos e aumentar o risco não apenas de maus resultados relativos à saúde física e mental, mas também de prejuízos no comportamento e na capacidade de aprendizagem futuros.¹¹

Pesquisas têm mostrado que alterações epigenéticas específicas ocorrem nas células cerebrais à medida que habilidades cognitivas, como aprendizagem e memória, se desenvolvem, e que a ativação repetida de circuitos cerebrais dedicados à aprendizagem e memória por meio da interação com o ambiente, como a interação “intensa” recíproca com adultos, facilita essas alterações epigenéticas positivas. Também se sabe que nutrição materna e fetal de qualidade, combinada com o apoio socioemocional positivo das crianças em seus ambientes familiar e comunitário, reduz a probabilidade de alterações epigenéticas negativas que aumentam o risco de prejuízos posteriores às saúdes física e mental.¹¹

Em suma, o epigenoma pode ser afetado por experiências positivas, como relacionamentos de apoio e oportunidades de aprendizagem, ou influências negativas, como toxinas ambientais ou circunstâncias estressantes da vida, que deixam uma “assinatura” epigenética única nos genes. Essas assinaturas podem ser temporárias ou permanentes, e os dois tipos afetam a facilidade com que os genes são ativados ou desativados. Pesquisas recentes também demonstram que pode haver maneiras de reverter determinadas mudanças negativas e restaurar a funcionalidade saudável, mas isso exige muito mais esforço, não há garantia de êxito na alteração de todos os aspectos das assinaturas, além de ser dispendioso. Assim, a melhor estratégia é apoiar relacionamentos responsivos e reduzir o estresse tóxico desde o início, ajudando as crianças a crescer para serem membros saudáveis e produtivos da sociedade.¹¹

Consequências do estresse tóxico no desenvolvimento infantil

A ativação prolongada dos sistemas de resposta ao estresse, que acontece no estresse tóxico, pode interromper o desenvolvimento esperado do cérebro e de outros sistemas de órgãos na criança e aumentar o risco de doenças e de prejuízo cognitivo na infância e na idade adulta (fig. 3). Portanto, pode afetar cumulativamente a saúde física e mental de um indivíduo du-

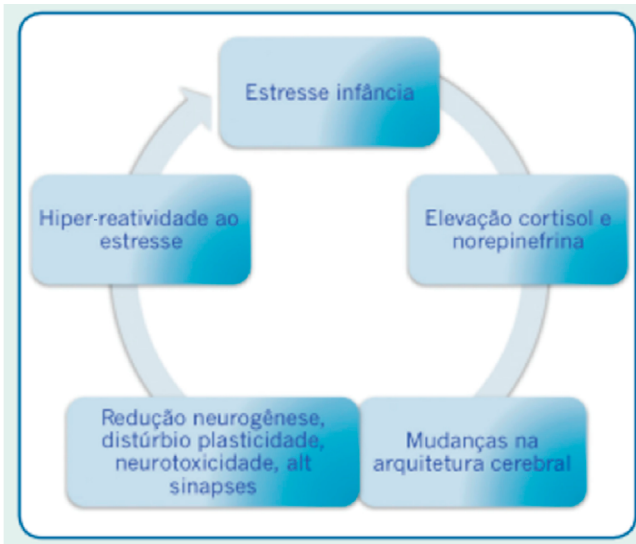


Figura 3 Relação entre estresse tóxico, alterações epigenéticas e desenvolvimento infantil.

rante toda a vida. Quanto mais experiências adversas na infância, maior a probabilidade de atrasos no desenvolvimento e problemas posteriores de saúde.

A exposição precoce e constante ao estresse na infância estimula a liberação incessante de cortisol, provocando alteração das conexões sinápticas, limitando as capacidades estruturais do cérebro. Quanto mais tóxico for o estresse, maior é o risco de consequências graves para a saúde em curto, médio e longo prazo. O estresse tóxico promove também alterações na arquitetura do cérebro, provocando a redução do volume cerebral, a disfunção dos sistemas neuroendócrino e límbico, além de afetar a neuroplasticidade estrutural e funcional.¹⁴⁻¹⁶ O indivíduo que foi exposto a um estresse tóxico na infância apresenta maior vulnerabilidade na vida adulta para doenças crônicas, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, doenças pulmonares, cardiopatias isquêmicas, acidentes vasculares encefálicos e doenças autoimunes. O risco aumenta de modo significativo também para a incidência de distúrbios neuropsiquiátricos e comportamentais, como depressão, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo compulsivo, maior risco à dependência química, transtorno do espectro autista e transtorno de hiperatividade e déficit de atenção.¹⁷⁻²⁰ Pesquisas indicam que relações solidárias e responsivas de adultos atenciosos o mais cedo possível na vida podem prevenir ou reverter os efeitos nocivos da resposta do organismo ao estresse tóxico.

Considerações finais

O futuro de qualquer sociedade depende de sua capacidade de promover o desenvolvimento saudável da próxima geração. Pesquisas extensas sobre a biologia do estresse mostram que o desenvolvimento saudável pode ser alterado pela ativação excessiva ou prolongada de sistemas de resposta ao estresse no corpo e no cérebro. Esse estresse tóxico pode ter efeitos nocivos no aprendizado, no comportamento e na saúde ao longo da vida.

É papel do pediatra conhecer os mecanismos de toxicidade e a forma de melhor promover saúde, bem-estar e qualidade de

vida dessas crianças durante as etapas de curto, médio e longo prazo de crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor.¹

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). O papel do pediatra na prevenção do estresse tóxico na infância. Manual de orientação. Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento. [Internet]. 2017;3. [Acesso em 30 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2017/06/Ped.-Desenv.-Comp.-MOrient-Papel-pediatra-prev-estresse.pdf>.
2. Harvard University. Center on the Developing Child. Key concepts: Toxic stress. [Internet]. [Acesso em 30 ago. 2021]. Disponível em: <<https://developingchild.harvard.edu/science/key-concepts/toxic-stress/>>.
3. Instituto Geração Amanhã. Estresse tóxico na infância: o que é, quais as consequências e como evitar. [Internet]. [Acesso em 30 ago. 2021]. Disponível em: <<https://geracaoamanha.org.br/estresse-toxico-na-infancia/>>.
4. Holliday R. Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics*. 2006;1:76-80.
5. Bellanti JA. Epigenetic studies and pediatric research. *Pediatr Res*. 2020;87:378-84.
6. Feinberg AP. The Key Role of Epigenetics in Human Disease Prevention and Mitigation. *N Engl J Med*. 2018;378:1323-1334.
7. Handbook of Epigenetics: The New Medical and Molecular Genetics. San Diego, CA: Academic Press; 2017.
8. Li S, Tollefsbol TO. DNA methylation methods: Global DNA methylation and methylomic analyses. *Methods*. 2021;187:28-43.
9. Linnér A, Almgren M. Epigenetic programming-The important first 1000 days. *Acta Paediatr*. 2020;109:443-52.
10. Khodadadi E, Fahmideh L, Khodadadi E, Dao S, Yousefi M, Taghizadeh S, et al. Current Advances in DNA Methylation Analysis Methods. *Biomed Res Int*. 2021;2021:8827516.
11. Harvard University. Center on the Developing Child. O que é epigenética. [Internet]. [Acesso em 30 ago 2021]. Disponível em: <<https://developingchild.harvard.edu/translation/o-que-e-epigenetica/>>.
12. Nafee TM, Farrell WE, Carroll WD, Fryer AA, Ismail KM. Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG*. 2008;115:158-68.
13. Weinhold B. Epigenetics: the science of change. *Environ Health Perspect*. 2006;114:A160-7.
14. National Scientific Council on the Developing Child (2005/2014). Excessive Stress Disrupts the Architecture of the Developing Brain: Working Paper No. 3. Updated Edition. [Acesso em 30 ago. 2021]. Disponível em: <www.developingchild.harvard.edu>.
15. National Scientific Council on the Developing Child. Children's emotional development is built into the architecture of their brains. Working Paper [Internet]. 2004;2:1-9. [Acesso em 30 ago 2021]. Disponível em: <<http://46y5eh11fhgw3ve3ytpwxt9r.wpengine.netdna-cdn.com/wp-content/uploads/2004/04/Childrens-Emotional-Development-Is-Builtinto-the-Architecture-of-Their-Brains.pdf>>.
16. Shonkoff JP, Garner AS; Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependent Care; Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics*. 2012;129:e232-46.
17. Flaherty EG, Thompson R, Litrownik AJ, Zolotor AJ, Dubowitz H, Runyan DK, et al. Adverse childhood exposures and reported child health at age 12. *Acad Pediatr*. 2009;9:150-6.

18. Quartilho M. “A Infância dura toda a vida” sobre a importância e o impacto das experiências de adversidade precoce. *Rev Soc Portug Med Fís Reabil.* 2012;22:49-52.
19. Sanders MR, Markie-Dadds C, Tully LA, Bor W. The triple P-positive parenting program: a comparison of enhanced, standard, and self-directed behavioral family intervention for parents of children with early onset conduct problems. *J Consult Clin Psychol.* 2000;68:624-40.
20. Turner KM, Sanders MR. Dissemination of evidence-based parenting and family support strategies: Learning from the Triple P—Positive Parenting Program system approach. *Aggr Viol Behavior.* 2005;11:176-93.



ARTIGO DE REVISÃO

Estilo de vida, ambientes impróprios na infância e suas repercussões na saúde cardiovascular do adulto

Isabela de Carlos Back ^{a,*}, Nelson Filice de Barros ^b, Bruno Caramelli ^c

^a Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

^b Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Saúde Coletiva, Campinas, SP, Brasil

^c Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Instituto do Coração, Unidade de Medicina Interdisciplinar, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 15 de setembro de 2021; aceito em 16 de setembro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Estilo de vida;
Aterosclerose;
Criança;
Adulto;
Doença das
coronárias;
Acidente vascular
cerebral

Resumo

Objetivos: Discutir as associações entre hábitos e ambiente na infância e repercussões cardiovasculares no adulto.

Fonte dos dados: Pesquisa nas fontes PubMed, Scielo e Science, de estudos tipo coorte, caso-controle, revisões sistemáticas ou de escopo, sobre a relação causal entre exposições na faixa pediátrica e repercussões cardiovasculares no adulto.

Síntese dos dados: Foram identificados 41 artigos elegíveis, que demonstraram impacto sobre a saúde cardiovascular (caracterizado como eventos substitutos - alterações vasculares estruturais ou funcionais, ou disfunções de ventrículo esquerdo - ou clínicos - infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular) com aspectos ambientais (ambiente intrauterino ou economicamente pobre, violência, expectativa reduzida sobre a vida e infecções graves) e hábitos (nutrição, atividade física e tabagismo). Além das associações diretas e independentes entre exposições e desfechos, vários fatores de risco cardiovasculares (FRCV) tradicionais ou história familiar também são vias fisiopatológicas intermediárias nos fenômenos descritos.

Conclusões: Há relações diretas entre estilo de vida e ambientes impróprios na infância e repercussões cardiovasculares, apesar das associações encontradas apresentarem divergências quanto aos resultados e interpretação. Em que pesem estas, recomenda-se o estímulo a estilos de vida saudáveis e a proteção a agravos na infância, pois a formação dos hábitos ocorre nesta idade e suas relações com FRCV desde a infância já são bem estabelecidas. Por outro lado, o formato e a intensidade do estímulo devem respeitar os aspectos sociais-culturais e psicológicos de cada população com o objetivo de obter o melhor e mais duradouro resultado sem gerar consequências danosas para os indivíduos.

2255-5536/© 2021 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. 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.2021.09.005>

* Autor para correspondência.

E-mail: isabela.c.back@gmail.com (I.C. Back).

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

Introdução

Em tempos não pandêmicos, as doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte no mundo: cerca de 350.000 brasileiros morrem de infarto agudo do miocárdio (IAM) ao ano, assim como cerca de 100.000, por acidente vascular encefálico (AVE).¹ A aterosclerose, uma doença sistêmica, inflamatória e progressiva, que acomete todo o leito vascular, tem seu início no período fetal, manifestando-se clinicamente na maioria das vezes na 5ª e 6ª décadas de vida. Em que pese os esforços de prevenção e controle dos fatores de risco cardiovasculares (FRCVs) e suas complicações na vida adulta em todo o mundo, ainda há percentuais de morbidade e mortalidade residuais significativos, que se acredita estarem relacionados com o efeito desses fatores de risco na faixa etária pediátrica.²

Assim, a prevenção cardiovascular deve ser considerada prioritária na idade pediátrica. A promoção de um estilo de vida saudável parece ser a mais importante medida nessa idade, por ser na maioria das vezes a etiologia ou o fator de agravamento dos FRCVs. Além disso, é nessa idade que se formam os hábitos de vida, e sua promoção é mais fácil do que buscar mudanças de hábitos em idades mais avançadas.³

Nesse sentido, pergunta-se quais os hábitos ou fatores ambientais, presentes na infância, que representam fatores de risco independentes para eventos ateroscleróticos, como IAM, AVE ou morte?

O objetivo deste estudo é discutir as associações entre hábitos e ambiente na infância e repercussões cardiovasculares no adulto.

Materiais e métodos

Trata-se de uma revisão integrativa sobre a relação entre estilo de vida ou aspectos ambientais de crianças e adolescentes e sua repercussão cardiovascular na vida adulta.

Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis os ensaios clínicos, artigos observacionais dos tipos coorte ou caso-controle, assim como de revisões sistemáticas ou de escopo, que determinassem a relação causal entre hábitos de vida ou agravos em menores de 18 anos e desfechos cardiovasculares maiores - IAM, AVE ou morte por essas causas - ou substitutivos, a saber: alterações do ventrículo esquerdo - hipertrofia do ventrículo esquerdo (HTVE) ou disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE) -, alterações vasculares estruturais - espessura médio-intimal carotídea (EMIC), placas ateromatosas ou escore de cálcio coronariano (ECC) - e alterações vasculares funcionais - rigidez arterial (RA), velocidade de onda de pulso (VOP) ou distensibilidade mediada por fluxo (DMF).

Pesquisa da literatura e extração de dados

Os estudos elegíveis foram identificados nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Scielo, utilizando as seguintes combinações booleanas:

- ((childhood OR child) AND (habits OR diet OR tobacco OR alcohol OR physical activity)) AND ((adult OR adulthood) AND (atherosclerosis OR cardiovascular events OR myocardial infarct OR stroke))

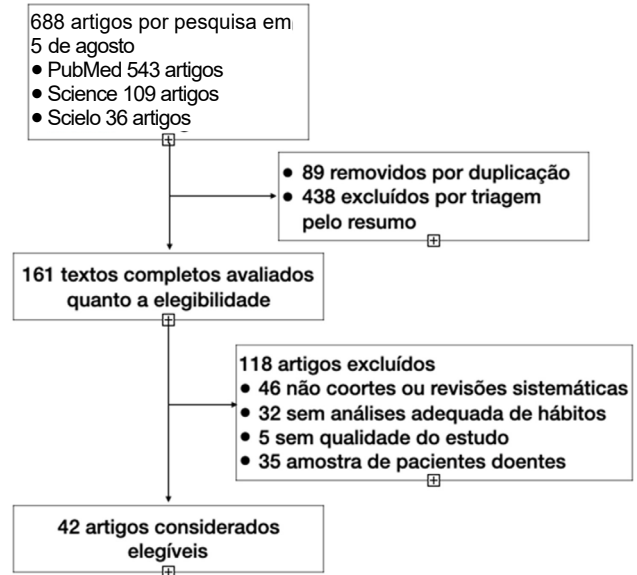


Figura 1 Procedimento de pesquisa e extração de dados.

- ((criança) AND (estilo de vida)) AND ((doença cardiovascular) OR (infarto do miocárdio) OR (acidente vascular cerebral))

A partir dessa premissa, foram considerados elegíveis 42 artigos, segundo o procedimento descrito na figura 1.

Resultados

A partir da busca bibliográfica, identificou-se que, além dos hábitos tradicionalmente conhecidos, outras condições também apresentam associações significativas e independentes com as DCV na vida adulta; fatores que interferem em todo o ciclo de formação da criança, desde o período fetal, podem estar implicados.

Ambiente intrauterino

A partir da observação de crianças que nasceram em períodos históricos de grandes fomes (como na Segunda Guerra Mundial pelo cerco alemão à Holanda e da política de urbanização forçada chinesa do “Grande Salto Adiante”) ficou evidenciado que, a partir de um ambiente intrauterino desfavorável, há uma adaptação epigenética para um fenótipo poupador de energia, chamado de programação intrauterina. Essa programação tende a manter-se em todo o ciclo de vida, com graves consequências à saúde cardiovascular.^{4,5}

Em relação às repercussões cardiovasculares, duas revisões sistemáticas demonstraram que ainda não há consenso sobre o tema. Por outro lado, numericamente, há mais dados que afirmam essa associação do que o contrário; ainda não há dados suficientes para a realização de metanálises.^{6,7} Em que isso pese, a coorte chinesa 4C Study (77925 nascidos entre 1959 e 1962) demonstrou que privação alimentar no período fetal, quando comparada com fetos não expostos, aumenta o risco de diabetes *mellitus* na vida adulta em 17% (IC95% 1,05-1,31) - é necessária, porém, a presença de sobrepeso ou obesidade nesses indivíduos para que tal associação se manifeste.⁴ O *China*

Health and Retirement Longitudinal Study (2.383 indivíduos) demonstrou que, após controle para gênero, gravidade da privação, fumo, ingestão de álcool e composição corporal, os fatos expostos tinham 41% mais chance (IC95% 1,06-1,88) de evoluir com hiperuricemia e síndrome metabólica no adulto.⁸ O estudo também descreveu relação com a obesidade abdominal, mais forte em mulheres, assim como tendência à hiperglicemia e à hipertensão.⁵ A *Australian Longitudinal Cohort* (MUSP Study), com 1.780 participantes, demonstrou que outros agravos perinatais, como obesidade pré-gestacional e a doença hipertensiva da gravidez, também são relacionados à hipertensão na vida adulta.⁹

Em contrapartida, recente revisão sistemática encontrou relação do baixo peso ao nascimento com a RA. Os autores acreditam que, para cada desvio-padrão inferior do peso ao nascimento, aumenta o risco de doença cardiovascular entre 1,11 e 1,43.⁶

Aspectos socioeconômicos, violência e outros agravos

Apesar de o período fetal e a primeira infância serem considerados os mais críticos para a modulação metabólica relacionada ao perfil poupador e pró-inflamatório já descrito, vários agravos na infância e adolescência, como pobreza e diferentes tipos de violência, também demonstraram profundas e permanentes mudanças no risco cardiovascular tardio.

Crescimento e desenvolvimento em ambientes de pobreza

A revisão sistemática que avaliou 35 estudos sobre o efeito da pobreza no desenvolvimento infantil evidenciou que essa condição determina uma associação de características indesejáveis: 1) alto estresse físico e psicológico; 2) maior exposição a substâncias tóxicas; 3) menor acesso à saúde; 4) menor acesso a opções alimentares saudáveis; e 5) menor acesso a locais seguros para a prática de atividades físicas. Quando essas condições socioecológicas acontecem de maneira associada e cronicamente, ocorre uma adaptação biológica e comportamental que condiciona um fenótipo de defesa - modificações neuroendócrinas que regulam o estresse corporal, o comportamento, o desenvolvimento sexual e o sistema imune. Essa resposta leva à possibilidade de maior defesa, com desenvolvimento de perfil pró-inflamatório e aceleração da maturação sexual.¹⁰

Essa programação do sistema imune associa-se à tendência a estados pró-inflamatórios, com maior ativação das vias de citocinas pró-inflamatórias e maior atividade monocítica, o que induz à inflamação crônica. Essa associação - exposição a ambiente desfavorável na infância e tendência pró-inflamatória no adulto - mantém-se mesmo quando outros fatores pró-inflamatórios na vida adulta são controlados, como obesidade, hipertensão e dislipidemia. Isso é mais evidente quando o agravo ocorre na fase inicial da infância, durante a maturação do sistema imune. Esse estado pró-inflamatório parece ter outros efeitos, como aumentar a impulsividade para recompensas imediatas e, conseqüentemente, incrementar comportamentos como fumo, abuso de ingestão alcoólica, compulsão alimentar e uso de drogas ilícitas. Esse últimos, por sua vez, fechando o círculo vicioso, realimentam o estado pró-inflamatório (fig. 2).¹⁰

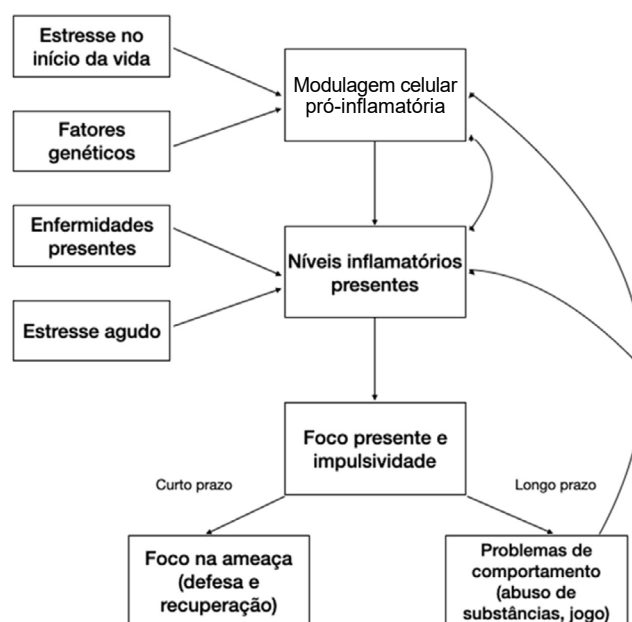


Figura 2 O estado pró-inflamatório tende a se perpetuar, demonstrando a dificuldade de sair desse círculo vicioso para as crianças nascidas em ambiente desfavorável. Adaptada de Mengelkoch S, Hill SE. Early life disadvantage, phenotypic programming, and health disparities. *Curr Opin Psychol.* 2020;32:32-7.

A fome crônica na infância também aumenta o risco de um fenótipo somático econômico, caracterizado por baixa estatura, metabolismo mais lento e comportamento menos ativo. Além disso, em pessoas adultas que sofreram de fome na infância, observa-se tendência de aumento da ingestão de alimentos sem a presença de fome, por perda da homeostase da regulação da fome e da saciedade; são, por isso, pessoas que têm alto risco de evoluir com obesidade quando adultos.¹⁰

Um dos estudos mais importantes sobre a associação do papel dos aspectos pediátricos no risco cardiovascular é o finlandês *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study* (CRY Finns Study). Os autores acompanharam mais de 2.000 crianças, desde o nascimento, em 1980, até os dias de hoje. Nesse estudo, evidenciou-se relação direta entre ter sido criado em uma vizinhança pobre e piores hábitos (menor ingestão de frutas e verduras e menos atividade física no período pré-escolar, assim como maior frequência de tabagismo na adolescência), propiciando, na vida adulta, maior chance de obesidade (RC 1,44; IC95% 1,01-2,06), hipertensão arterial (RC 1,83; IC95% 1,14-2,93) e diabetes *mellitus* (RC 3,71; IC95% 1,77-7,75).¹¹

A mesma coorte demonstra que piores condições socioeconômicas na infância aumentam o risco de esteatose hepática (RC 1,42; IC95% 1,18-1,7), mesmo quando controlado para idade, sexo e risco para esteatose na infância (índice de massa corporal [IMC], insulina e baixo peso ao nascimento). A explicação parece estar relacionada às mesmas adaptações fisiológicas e comportamentais, que determinam, ao mesmo tempo, maior possibilidade de sobrevivência em condições de risco e piores padrões metabólicos no longo prazo.¹²

Quanto às repercussões cardiovasculares na fase adulta, a pobreza na infância está associada à pior DDVE, registrada, no ecocardiograma, pela razão das ondas E/e' (diferença de 0,2; IC95% 0-0,5 para mais baixo tercil *versus* mais alto tercil de

renda), assim como maior massa de ventrículo esquerdo (diferença de 1,5; IC95% 0,2-2,8 quando comparados tercil inferior versus tercil superior), mesmo quando ajustados para idade, sexo e FRCVs tradicionais na infância e na vida adulta.¹³

Dois estudos tipo caso-controle alemães analisaram o risco de AVE em adultos que tinham sido, na infância, expostos à pobreza e suas complicações. O primeiro demonstrou que essa chance é 77% maior nos expostos (IC95% 1,2-2,6) do que nos não expostos, independente da profissão dos pais, das condições de vida ou da renda familiar.¹⁴ O outro demonstrou que as condições desfavoráveis condicionaram maior risco de tabagismo, abuso de álcool e sedentarismo, fatores que, quando foram controlados, impactaram menos sobre essa associação.¹⁵ Segundo outra metanálise, a pobreza está relacionada com maior incidência de DCV (RR entre 1,3 a 1,8), incluindo IAM, AVE e mortalidade CV.⁶

Experiências traumáticas na infância

Uma revisão de escopo sobre experiências traumáticas na infância e risco cardiovascular demonstra um estado pró-inflamatório semelhante ao condicionado pelo ambiente desfavorável intrauterino ou pela pobreza, com maior risco de obesidade, menor tamanho de telômeros cromossômicos e aumento das concentrações de cortisol no adulto.¹⁶ A *Mexican Teacher's Cohort*, com 9.853 mulheres observadas, demonstrou que quando expostas a experiências adversas na infância, elas têm mais chance de se tornarem fumantes (RR 1,58; IC95% 1,37-1,81), sedentárias (RR 0,83; IC95% 0,69-0,99) e desenvolver diabetes *mellitus* (RR 1,49; IC95% 1,13-1,96), dislipidemia (RR 1,49; IC95% 1,26-1,75) e obesidade (RR 1,37; IC95% 1,19-1,57).¹⁷

A *British Birth Cohort*, que acompanhou cerca de 9.000 pessoas desde 1958, encontrou diferentes associações com repercussões cardiovasculares tardias, quando considerada a exposição à negligência ou a abusos na infância. Para negligência, encontrou-se associação com obesidade abdominal, hipertrigliceridemia e baixos índices de HDL-colesterol. Para violência física, encontrou-se associação com altas concentrações de LDL-C e hemoglobina glicada (HbA1c).¹⁸ Entre as repercussões CV dessa exposição, adultos podem evoluir com RA, independentemente da influência das variáveis sexo, pressão arterial sistólica, obesidade ou atividade física.¹⁹

Infecções graves

Estudo holandês tipo caso-controle com 153 pares demonstrou associação entre infecções graves na primeira infância e IAM precoce (antes dos 55 anos), com chance de 2,67 (IC95% 1,47-4,83), mesmo quando ajustado para FRCVs tradicionais, estilos de vida, dieta, classe econômica e história familiar. Esse estudo também encontrou relação direta com o escore de risco de *Framingham* ($p = 0,052$).²⁰

Expectativa de sobrevivência e saúde mental

Além de hábitos, um estudo tipo caso-controle coreano, o *National Longitudinal Study of Adolescent and Adult Health*, demonstrou que a expectativa de sobrevivência de adolescentes, assim como comportamento delinquente juvenil, podem impactar em hábitos como alimentação saudável ou não, uso abu-

sivo de álcool e fumo, comportamentos que geralmente perpetuam-se na vida adulta.²¹ Essas características associam-se a valores mais elevados dos escores de *Framingham* para risco cardiovascular em 30 anos.²²

Hábitos

Alimentação na infância

O estudo *UK Multi-ethnic Determinants of Adolescent Social Well-being and Health Cohort (DASH Cohort)*, acompanhou 665 pessoas, e observou que hábitos alimentares na infância e na adolescência impactam na composição corporal e no perfil lipídico do adulto, assim como a presença de obesidade na infância aumenta o risco de hipertensão, níveis de HbA1c e baixo HDL na vida adulta.²³

Essa mesma coorte demonstrou que não tomar o café da manhã regularmente na infância e na adolescência determina aumento de IMC e colesterol total na vida adulta,²⁴ o que foi corroborado pelo *Childhood Determinants of Adult Health Study (CDAH Study)*, coorte australiana que evidenciou efeito na circunferência abdominal (+4,6 cm; IC95% 1,7-7,5), nas concentrações de insulina (+2,0 mU/L; IC95% 0,7-3,3), no colesterol total (+0,4 mmol/L; IC95% 0,1-0,7) e no LDL (+0,4 mmol/L; IC95% 0,2-0,6).²⁵

O *International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium (i3C)*, que integra o *Bogalusa Heart Study*, o *CDAH Study* e o *The CRY Finns Study*, demonstrou que nas classes altas, pela melhor condição econômica e pelo maior acesso à informação, há mais ingestão de alimentos saudáveis. Esse fato reforça o poder explicativo da associação entre classe econômica na infância e doença cardiovascular no adulto, salientando a importância da melhor qualidade do padrão alimentar durante todo o crescimento e desenvolvimento. Especialmente em mulheres, alimentar-se de maneira mais saudável na infância (mais frutas e verduras e menos gordura saturada) diminuiu o risco de altas concentrações de CT, LDL, apolipoproteína B e proteína C-reativa.²⁵ Nesse mesmo estudo foi observado que a ingestão de fibras provenientes de frutas ou vegetais manteve relação direta e independente com o decréscimo de IMC no adulto. Esse efeito se manteve de maneira independente, mesmo na presença de valores menores de colesterol total e triglicérides, diminuição da resistência insulínica e redução de hipertensão arterial sistólica.²⁶

Quanto às repercussões cardiovasculares, a revisão sistemática sobre o papel da ingestão de fibras na infância na saúde cardiovascular dos adultos demonstrou que ingerir frutas e verduras na infância determina menores VOP no adulto, mesmo quando controlados diversos FRCVs, ou mesmo de maneira independente à ingestão de frutas e verduras. Ingerir frutas na infância também apresentou relação inversa com a EMIC no adulto - essa relação se mantém, mesmo quando controlado para qualquer outro FRCV no adulto, independente do gênero.²⁷ Homens alimentados com leite materno apresentaram maior DMF do que os que não o foram.²⁶ Finalmente, outra revisão sistemática demonstrou que há relação entre dieta rica em gorduras totais saturadas e RA, assim como a ingestão de leite e derivados pode diminuir o risco de AVE.⁶

Poucos são os ensaios clínicos sobre a relação entre estilo de vida e saúde cardiovascular no adulto. O maior, sem dúvi-

da, é o *Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP)*, iniciado em 1990 e sediado também na Finlândia, que já estudou mais de 1.000 crianças. Nesse estudo, os indivíduos são seguidos desde o nascimento até os 20 anos, com intervenção anual sobre nutrição e atividade física, com a investigação dos FRCVs, assim como de diversos marcadores de aterosclerose subclínica. Esse estudo demonstrou que a promoção de dieta saudável desde a infância (diminuição de ingestão de ácidos graxos saturados e aumento de ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados, aumento de fibras e diminuição de açúcar) leva à melhora da qualidade das subclasses de LDL e HDL no adulto, assim como das concentrações de VLDL, IDL, HOMA-IR, glicose, insulina, LDL, não HDL e menor relação entre apolipoproteína B/apolipoproteína A1 ($p \leq 0,003$). O impacto sobre a hipertensão, por outro lado, foi mais modesto.^{28,29}

Atividade física na infância

É na infância que se forma o hábito de ser fisicamente ativo. No *CRY Finns Study* foi observado que o fato de se manter ativo durante toda a vida produz proteção contra a obesidade (RR 0,76; IC95% 0,59-0,98), obesidade abdominal (RR 0,82; IC95% 0,69-0,98) e hipertrigliceridemia (RR 0,6; IC95% 0,47-0,75).³⁰ O *China Health and Nutrition 2009 Survey* (9.000 participantes) reforça essa ideia: também demonstrou que a inatividade na infância está associada a maior risco de desenvolver perfil metabólico desfavorável na idade adulta. Quando a obesidade geral e a obesidade abdominal estão associadas na infância, o risco é especialmente alto de evoluir com intolerância à glicose, diabetes e dislipidemia.³¹

The European Youth Heart Study, uma coorte multicêntrica com 332 indivíduos, demonstrou que, para cada 1 desvio-padrão de força muscular isométrica aos 12 anos, há uma proporcional queda de IMC (-0,6 kg/m²; IC95% -0,98 a -0,22), de triglicédeos (-0,09 mmol/L; IC 95% -0,16 a -0,02) e de pressão arterial diastólica (-1,22 mmHg; IC95% -2,15 a -0,29) na vida adulta.³²

Quanto às repercussões cardiovasculares, a inatividade física e a obesidade na infância podem determinar também, de modo independente dos níveis tensionais do adulto, pior DDVE ($p < 0,001$).³³ Atividade física moderada a vigorosa está associada, por outro lado, a valores de RA e EMIc menores.⁶

Tempo de tela

Apesar da estabelecida relação entre tempo de tela e obesidade - ou mesmo sinais de disfunção vascular - na infância, são poucos os dados acerca da influência do tempo de tela na infância sobre risco cardiovascular na vida adulta. Isso talvez ocorra porque o fenômeno do excesso de tempo de tela na infância ainda é recente na história da humanidade. Uma coorte americana, *The SEARCH for Diabetes in Youth Study*, demonstrou que, mesmo na adolescência, o controle crônico do tempo de tela diminui os níveis de HbA1c.³⁴

Fumo

Uma coorte suíça, a *SAPALDIA Young Study*, demonstrou que o fumo na adolescência está associado à aterosclerose subclínica em jovens; o aumento é de cerca de 3 micrômetros da EMIc/

cigarro fumado/dia da semana, mesmo quando controlado para fatores de confusão familiares, como o fumo passivo. Aparentemente, há diferentes impactos do tabagismo da criança e do adolescente no risco cardiovascular de adultos. No fumo ativo, há forte associação com EMIc e eventos CV, como IAM e AVE; nos passivos, a associação ocorre com EMIc e presença de placa aterosclerótica.³⁵

FRCV na mediação entre hábitos na infância e risco cardiovascular na vida adulta

Em que pese haver menor evidência de associação direta e independente entre hábitos na infância e risco cardiovascular no adulto, é bem estabelecida a relação entre hábitos, FRCVs e suas repercussões tardias.

História familiar

A influência da herança genética sobre o risco cardiovascular é bem estabelecida, especialmente entre os pacientes acometidos precocemente por eventos cardiovasculares. Também há evidências robustas sobre a influência da genética sobre os FRCVs e sua tendência de que ela se mantenha no mesmo percentil em todo o ciclo da vida, fenômeno conhecido como de trilha. É também importante, porém, a relação entre hábitos de pais e filhos, o que pode influenciar significativamente no risco cardiovascular a longo prazo. Um estudo alemão que analisou dados de 832 famílias demonstrou que a dieta hipercalórica tem um comportamento previsível entre os diversos integrantes das famílias: entre mães e filhas, a razão de chance é de 7,5; entre mães e filhos, de 3; e entre pais e filhos, de 2,8.³⁶

Obesidade

Uma metanálise sobre a associação entre obesidade infantil e risco cardiovascular demonstrou que a obesidade na infância parece estar associada à HAS, às concentrações de triglicérides e de HDL, resistência insulínica e diabetes *mellitus*, mas esse efeito é atenuado quando controlado para o IMC dos adultos. Os níveis de ácido úrico no adulto, porém, parecem ter uma associação forte e independente com obesidade infantil e rápido ganho de peso na infância.³⁷ O ácido úrico parece, portanto, mais relacionado com o fenômeno de trilha da obesidade (tendência de manter-se obeso durante a infância e vida adulta) do que com a obesidade infantil apenas.³⁸

De fato, em que pese a existência de uma associação entre hábitos poucos saudáveis e obesidade, dados de mais de 300.000 pessoas do biobanco inglês demonstram que a obesidade tem herança poligênica, que também impacta na associação entre a obesidade infantil e a adulta: indivíduos portadores de determinados polimorfismos podem ter até 25 vezes mais chance de evoluir com obesidade grave que os não portadores.³⁹

Os dois FRCVs que, na infância, têm mais impacto sobre o encontro de aterosclerose subclínica na vida adulta são a dislipidemia e a obesidade, nessa ordem de importância. O

Estudo Bogalusa demonstrou, num seguimento de 486 pessoas por até 37 anos, que ser obeso na infância aumenta em 25% a EMIc no adulto.⁴⁰ Outra revisão de escopo reforçou essa tese, sendo ainda mais forte quando a obesidade está presente na adolescência. A associação entre obesidade infantil e HTVE, por sua vez, é fator de risco para eventos cardiovasculares.⁴⁰

Em uma metanálise sobre a associação entre obesidade e risco de eventos cardiovasculares, para cada desvio-padrão de IMC aumenta em 1,15 a 1,29 o risco de AVE, e em 1,09 a 1,21 o risco de IAM.⁴¹ Cada aumento de uma unidade de IMC entre 7 e 17 anos associa-se um aumento de risco relativo de 1,05 de doença coronariana na vida adulta.⁴² Segundo o *Harvard Growth Study*, uma coorte retrospectiva de 508 pessoas, ser obeso na adolescência eleva seu risco de morte por doença coronariana até 50 anos depois. Obesidade na adolescência aumenta o risco de morte por qualquer causa em cerca de 80%, e em cerca de 130% o risco de morte por causa cardiovascular.⁴³

Mudanças de peso na infância

Uma coorte retrospectiva francesa (1.495 participantes) demonstrou que outro evento na infância importante para a associação com o risco cardiovascular do adulto é a precocidade do rebote da adiposidade - isto é, com que idade há o menor IMC entre os 2 e 10 anos, pelo maior acúmulo de gorduras do que por aumento da massa magra. Essa precocidade está relacionada à maior obesidade geral e abdominal, além da ocorrência de síndrome metabólica no adulto, independentemente de sexo ($p < 0,001$). Nas mulheres, está associado à hipertrigliceridemia ($p < 0,001$), LDL-C ($p < 0,001$), pressão arterial sistólica ($p = 0,02$) e diastólica ($p = 0,04$). Em outro estudo, foi descrita a relação entre pais com sobrepeso/obesidade e precocidade de rebote de adiposidade, o que sugere, nesse fenômeno, a associação entre genética e hábitos.⁴⁴

Hipertensão arterial na infância

A hipertensão arterial talvez seja o fator de risco cardiovascular que mais precocemente determine repercussão cardíaca: já na segunda década, descrevem-se HTVE e DDVE, especialmente em crianças com hipertensão grave e crônica. Mesmo na população geral aparentemente saudável, descreve-se associação entre HAS na infância e RA, EMIc aumentada, ECC aumentado e HTVE no adulto. Para cada desvio-padrão de pressão arterial, o risco de IAM aumenta em 1,05 a 1,15 em longo prazo.⁶

Dislipidemia

A concentração de LDL colesterol é o fator de maior impacto na aterosclerose. Em pacientes com concentrações muito elevadas, como na hipercolesterolemia familiar, já se detecta acelerada progressão da aterosclerose, por vezes já na segunda década de vida. Descreve-se a associação entre concentrações elevadas de LDL e EMIc aumentado, assim como ECC, mesmo em coortes de seguimentos de crianças aparentemente saudáveis, sem presença de polimorfismos de risco. Descreve-

se, também, a associação entre hipertrigliceridemia na infância e eventos CV no adulto.⁶

Síndrome metabólica e diabetes mellitus

A síndrome metabólica, associação de diversos FRCVs como obesidade, obesidade abdominal, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia e baixas concentrações de HDL, induz ao estado pró-inflamatório no qual, em adultos, já existe clara associação com aterosclerose e eventos relacionados. Na infância, o consórcio *i3C* defende a aceitação de sua caracterização, mesmo em crianças menores. O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) tem crescido em prevalência na adolescência, e deve ser investigado em todo adolescente com obesidade. Há uma relação direta e independente entre SM e DM2 na adolescência e AVE no adulto.^{6,45}

Discussão

Esta revisão descreveu as variáveis relacionadas ao estilo de vida e ambientes impróprios que circundam as crianças e adolescentes e que podem influenciar a saúde cardiovascular no adulto, como mostrado na [figura 3](#). A relação entre obesidade,

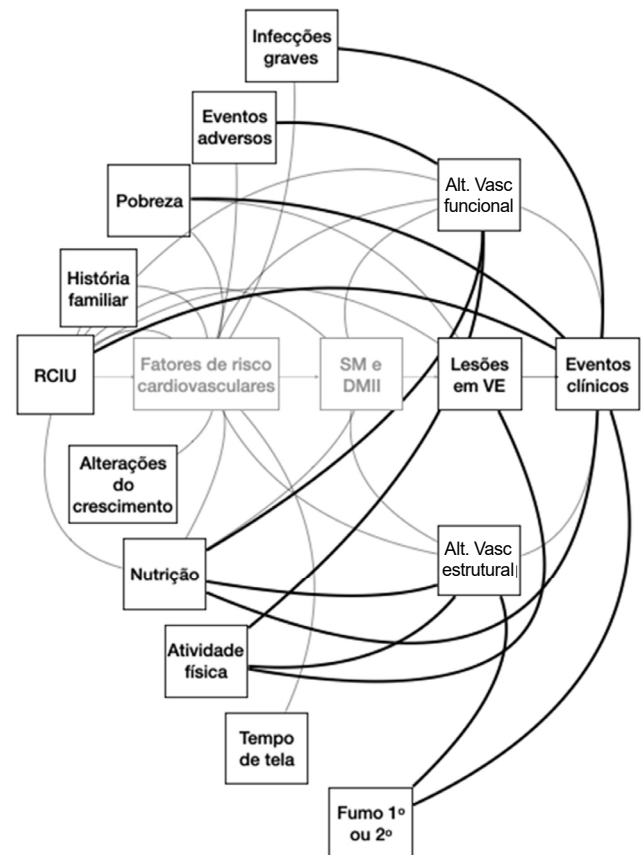


Figura 3 Relações descritas entre os hábitos e ambiente inadequado na infância e desfechos substitutos e clínicos, em preto. Em cinza, fatores que intermediariam essas relações. RCIU, retardo do crescimento intrauterino; SM, síndrome metabólica; DMII, diabetes mellitus tipo II.

hipertensão, dislipidemia e hiperglicemia na infância e o risco cardiovascular no adulto é bastante consistente.

Há evidências de que agravos intrauterinos ou a exposição infantil a ambientes de alto risco podem impactar, profunda e permanentemente, as vias metabólicas que, se por um lado determinam um fenótipo protetor contra esse ambiente desfavorável, por outro aumenta a chance de complicações cardiovasculares no adulto. Entre os mecanismos que explicam essa relação está o aparecimento de FRCVs de alto risco, como obesidade, dislipidemia, hipertensão e estado pró-inflamatório consequente. Esses fatores atuam tanto por meio de mecanismos diretos, promovendo a aceleração da doença aterosclerótica, a base comum às DC, quanto pela interação entre eles, por meio de uma progressão patológica sinérgica que multiplica a velocidade de instalação das doenças.

Essa revisão, por outro lado, identificou que ainda não há número significativo de estudos prospectivos sobre estilos de vida na infância e na adolescência, como dieta, atividade física, atividades sedentárias e uso de fumo para afirmar, com elevado grau de evidência, que haja uma relação direta e independente entre hábitos na infância e risco cardiovascular no adulto.

Com a análise dos dados disponíveis na literatura até o momento, já é possível recomendar, no entanto, algumas estratégias de prevenção cardiovascular. São elas: a busca por um estilo de vida saudável e a proteção da saúde contra agravos desde a gestação, uma vez que evitar agravos na vida intrauterina e reduzir ambientes de risco físico e emocional na infância podem modular vias metabólicas estruturais que parecem perpetuar-se durante todo o ciclo de vida.

Considerando que os hábitos de vida se formam na infância e que a manutenção de padrões saudáveis na vida adulta predis põem ao menor risco cardiovascular, os estímulos devem ser estabelecidas desde cedo, em larga escala, envolvendo as diretrizes governamentais para educação e as normas reguladoras da indústria alimentícia. Em paralelo, é importante estabelecer, desde a infância, o monitoramento contínuo do risco cardiovascular por meio da investigação dos hábitos alimentares, de atividade física, de tabagismo, obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial, fatores que atuam diretamente ou multiplicam o risco de complicação cardiovascular e que tendem a se perpetuar em todo o ciclo da vida.

Finalmente, devemos salientar que estamos tratando de crianças que desenvolvem hábitos em ambientes criados e mantidos por pais, professores e cuidadores, de modo que o uso de adjetivos de cunho negativo, como inapropriado, indesejável, insalubre ou prejudicial, pode carregar em seu bojo mensagens depreciativas, possivelmente gerando sentimentos negativos e cobrança demasiada às crianças. Trata-se de não culpabilizar vítimas, também levando em consideração que é preciso observar possibilidades de modos de funcionamento patogênicos individuais, mesmo em hábitos e ambientes saudáveis. Dessa maneira, o acolhimento parece ser a melhor estratégia, com compreensão, reforço e estímulos positivos, adequando o formato e a intensidade das ações, com o objetivo de respeitar os aspectos sociais, culturais e psicológicos de cada criança em seu sistema familiar e social de relações. Assim será possível obter resultados melhores e mais duradouros, reduzindo traumas e constrangimentos danosos das intervenções de cuidado, que também

podem ter consequências permanentes para o indivíduo e sua saúde na vida adulta.

Financiamento

Bruno Caramelli é pesquisador e bolsista 1C de produtividade em pesquisa do CNPq, processo 309454/2020-4. Nelson Filice de Barros é pesquisador e bolsista 1D de produtividade em pesquisa do CNPq, processo: 308452/2019-4.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Polanczyk CA. Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares no Brasil: A Verdade Escondida nos Números. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115:161-2.
2. Fernandez-Britto JE, Wong R, Contreras D, Nordet P, Sternby NH. Pathomorphometrical characteristics of atherosclerosis in youth. A multinational investigation of WHO/World Heart Federation (1986-1996), using atherometric system. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1999;9:210-9.
3. Baker Smith CM, Peterson A. Preventing premature atherosclerotic disease. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:87.
4. Lu J, Li M, Xu Y, Bi Y, Qin Y, Li Q, et al. Early life famine exposure, ideal cardiovascular health metrics, and risk of incident diabetes: findings from the 4C study. *Diabetes Care.* 2020;43:1902-9.
5. Meng R, Lv J, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang L, et al. Prenatal famine exposure, adulthood obesity patterns and risk of type 2 diabetes. *Int J Epidemiol.* 2018;47:399-408.
6. Pool LR, Aguayo L, Brzezinski M, Perak AM, Davis MM, Greenland P, et al. Childhood risk factors and adulthood cardiovascular disease: a systematic review. *J Pediatr.* 2021;232:118-126.e23.
7. Li C, Lumey LH. Exposure to the Chinese famine of 1959-61 in early life and long-term health conditions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2017;46:1157-70.
8. Wang Z, Zou Z, Wang S, Yang Z, Ma J. Chinese famine exposure in infancy and metabolic syndrome in adulthood: results from the China health and retirement longitudinal study. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73:724-32.
9. Das SK, McIntyre HD, Al Mamun A. Early life predictors of development of blood pressure from childhood to adulthood: Evidence from a 30-year longitudinal birth cohort study. *Atherosclerosis.* 2020;311:91-7.
10. Milaniak I, Jaffee SR. Childhood socioeconomic status and inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2019;78:161-76.
11. Kivimäki M, Vahtera J, Tabák AG, Halonen JI, Vineis P, Pentti J, et al. Neighbourhood socioeconomic disadvantage, risk factors, and diabetes from childhood to middle age in the Young Finns Study: a cohort study. *Lancet Public Health.* 2018;3:e365-73. Erratum in: *Lancet Public Health.* 2018;3:e522.
12. Laitinen TT, Vahtera J, Pakkala K, Magnussen CG, Nuotio J, Hutri-Kähönen N, et al. Childhood socioeconomic disadvantage and risk of fatty liver in adulthood: the cardiovascular risk in young finns study. *Hepatology.* 2020;71:67-75.
13. Laitinen TT, Puolakka E, Ruohonen S, Magnussen CG, Smith KJ, Viikari JSA et al. Association of Socioeconomic Status in Childhood With Left Ventricular Structure and Diastolic Function in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA Pediatr.* 2017 Aug 1;171(8):781-787.

14. Lam AA, Lepe A, Wild SH, Jackson C. Diabetes comorbidities in low- and middle-income countries: An umbrella review. *J Glob Health*. 2021 Jul 24;11:04040.
15. Becher H, Palm F, Aigner A, Safer A, Urbanek C, Buggle F, Grond-Ginsbach C, Grau AJ. Socioeconomic Conditions in Childhood, Adolescence, and Adulthood and the Risk of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016;47:173-9.
16. Deighton S, Neville A, Pusch D, Dobson K. Biomarkers of adverse childhood experiences: A scoping review. *Psychiatry Res*. 2018;269:719-32.
17. Flores-Torres MH, Comerford E, Signorello L, Grodstein F, Lopez-Ridaura R, de Castro F, Familiar I, Ortiz-Panozo E, Lajous M. Impact of adverse childhood experiences on cardiovascular disease risk factors in adulthood among Mexican women. *Child Abuse Negl*. 2020;99:104175.
18. Li L, Pinto Pereira SM, Power C. Childhood maltreatment and biomarkers for cardiometabolic disease in mid-adulthood in a prospective British birth cohort: associations and potential explanations. *BMJ Open*. 2019;9:e024079.
19. Rafiq T, O'Leary DD, Dempster KS, Cairney J, Wade TJ. Adverse childhood experiences (ACEs) predict increased arterial stiffness from childhood to early adulthood: pilot analysis of the Niagara longitudinal heart study. *J Child Adolesc Trauma*. 2020;13:505-14.
20. Qanitha A, de Mol BA, Pabittei DR, Mappangara I, van der Graaf Y, Dalmeijer GW, et al. Infections in early life and premature acute coronary syndrome: A case-control study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1640-8.
21. Kim T, Kim J. Linking adolescent future expectations to health in adulthood: Evidence and mechanisms. *Soc Sci Med*. 2020;263:113282.
22. Kim J, Kim R, Oh H, Lippert AM, Subramanian SV. Estimating the influence of adolescent delinquent behavior on adult health using sibling fixed effects. *Soc Sci Med*. 2020;265:113397.
23. Goff LM, Huang P, Silva MJ, Bordoli C, Enayat EZ, Molaodi OR, et al. Associations of dietary intake with cardiometabolic risk in a multi-ethnic cohort: a longitudinal analysis of the Determinants of Adolescence, now young Adults, Social well-being and Health (DASH) study. *Br J Nutr*. 2019;121:1069-79.
24. Harding S, Silva MJ, Molaodi OR, Enayat ZE, Cassidy A, Karamanos A, et al. Longitudinal study of cardiometabolic risk from early adolescence to early adulthood in an ethnically diverse cohort. *BMJ Open*. 2016;6:e013221.
25. Smith KJ, Gall SL, McNaughton SA, Blizzard L, Dwyer T, Venn AJ. Skipping breakfast: longitudinal associations with cardiometabolic risk factors in the Childhood Determinants of Adult Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1316-25.
26. Kaikkonen JE, Mikkilä V, Magnussen CG, Juonala M, Viikari JS, Raitakari OT. Does childhood nutrition influence adult cardiovascular disease risk?--insights from the Young Finns Study. *Ann Med*. 2013;45:120-8.
27. Reynolds AN, Diep Pham HT, Montez J, Mann J. Dietary fibre intake in childhood or adolescence and subsequent health outcomes: A systematic review of prospective observational studies. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:2460-7.
28. Laitinen TT, Nuotio J, Juonala M, Niinikoski H, Rovio S, Viikari JSA, et al. Success in achieving the targets of the 20-year infancy-onset dietary intervention: association with insulin sensitivity and serum lipids. *Diabetes Care*. 2018;41:2236-44.
29. Lehtovirta M, Matthews LA, Laitinen TT, Nuotio J, Niinikoski H, Rovio SP, et al. Achievement of the targets of the 20-year infancy-onset dietary intervention-association with metabolic profile from childhood to adulthood. *Nutrients*. 2021;13:533.
30. Kallio P, Pahkala K, Heinonen OJ, Tammelin TH, Pälve K, Hirvensalo M et al. Physical inactivity from youth to adulthood and adult cardiometabolic risk profile. *Prev Med*. 2021;145:106433.
31. Adair LS, Gordon-Larsen P, Du SF, Zhang B, Popkin BM. The emergence of cardiometabolic disease risk in Chinese children and adults: consequences of changes in diet, physical activity and obesity. *Obes Rev*. 2014;15:S49-59.
32. Grøntved A, Ried-Larsen M, Møller NC, Kristensen PL, Froberg K, Brage S, et al. Muscle strength in youth and cardiovascular risk in young adulthood (the European Youth Heart Study). *Br J Sports Med*. 2015;49:90-4.
33. Heiskanen JS, Ruohonen S, Rovio SP, Pahkala K, Kytö V, Kähönen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and left ventricular diastolic function in adulthood. *Pediatrics*. 2021;147:e2020016691.
34. Li C, Beech B, Crume T, D'Agostino RB Jr, Dabelea D, Kaar JL, et al. Longitudinal association between television watching and computer use and risk markers in diabetes in the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatr Diabetes*. 2015;16:382-91.
35. Dratva J, Probst-Hensch N, Schmidt-Trucksäss A, Caviezel S, de Groot E, Bettschart R, et al. Atherogenesis in youth--early consequence of adolescent smoking. *Atherosclerosis*. 2013;230:304-9.
36. Schwandt P, Haas GM, Liepold E. Lifestyle and cardiovascular risk factors in 2001 child-parent pairs: the PEP Family Heart Study. *Atherosclerosis*. 2010;213:642-8.
37. Umer A, Kelley GA, Cottrell LE, Giacobbi P Jr, Innes KE, Lilly CL. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk factors: a systematic review with meta-analysis. *BMC Public Health*. 2017;17:683.
38. Kuwahara E, Murakami Y, Okamura T, Komatsu H, Nakazawa A, Ushiku H, Maejima F, Nishigaki Y, Nishiwaki Y. Increased childhood BMI is associated with young adult serum uric acid levels: a linkage study from Japan. *Pediatr Res*. 2017;81:293-8.
39. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, Zahid S, Brancale J, Xia R, et al. Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood. *Cell*. 2019;177:587-56.e9.
40. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*. 2003;290:2271-6. Erratum in: *JAMA*. 2003;290:2943.
41. Owen CG, Whincup PH, Orfei L, Chou QA, Rudnicka AR, Wathern AK, et al. Is body mass index before middle age related to coronary heart disease risk in later life? Evidence from observational studies. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:866-77.
42. Pool LR, Aguayo L, Brzezinski M, Perak AM, Davis MM, Greenland P, et al. Childhood risk factors and adulthood cardiovascular disease: a systematic review. *J Pediatr*. 2021;232:118-26.e23.
43. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med*. 1992;32:1350-5.
44. Péneau S, González-Carrascosa R, Gusto G, Goxe D, Lantieri O, Fezeu L, Hercberg S, Rolland-Cachera MF. Age at adiposity rebound: determinants and association with nutritional status and the metabolic syndrome at adulthood. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40:1150-6.
45. Agirbasli M, Tanrikulu AM, Berenson GS. Metabolic syndrome: bridging the gap from childhood to adulthood. *Cardiovasc Ther*. 2016;34:30-6.



ARTIGO DE REVISÃO

A salvo no útero? Efeitos da poluição do ar para o feto e recém-nascidos

Mariana Veras *, Dunia Waked , Paulo Saldiva

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Laboratório de Patologia Ambiental e Experimental (LIM05), São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 26 de setembro de 2021; aceito em 27 de setembro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Desenvolvimento fetal;
Gravidez;
Poluição do ar

Resumo

Objetivo: Nesta breve revisão, enfocamos os efeitos da exposição gestacional à poluição do ar urbana no desenvolvimento fetal e nos desfechos neonatais.

Fonte dos dados: Foram utilizadas as plataformas de pesquisa PubMed, Web of Science e Scielo, analisando artigos dos últimos 30 anos.

Síntese dos dados: Evidências epidemiológicas e experimentais concordam que a exposição gestacional à poluição do ar em áreas urbanas aumenta os riscos de baixo peso ao nascer, prematuridade, malformação congênita, restrição do crescimento intrauterino e mortalidade neonatal. Além disso, as exposições estão associadas a riscos aumentados de pré-eclâmpsia, hipertensão e diabetes gestacional.

Conclusões: É chegada a hora de um maior envolvimento e engajamento do setor de saúde na discussão de políticas públicas que possam afetar a qualidade do meio ambiente e impactar direta ou indiretamente a saúde dos que ainda não nasceram.

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

As primeiras evidências da relação entre a exposição à poluição ambiental e os efeitos reprodutivos foram obtidas de estudos observacionais da vida selvagem exposta involuntariamente.¹ O processo reprodutivo está sujeito a efeitos tóxicos de uma variedade de substâncias presentes no meio ambiente, particularmente contaminantes antropogênicos, incluindo agroquímicos,

poluentes atmosféricos derivados do tráfego de veículos e resíduos industriais.²

Nas últimas três décadas, muitos estudos mostraram que os poluentes do ar ambiental com os quais temos contato em nossa vida diária afetam a saúde reprodutiva e, em particular, produzem efeitos adversos na fertilidade, em desfechos da gravidez, na saúde e no desenvolvimento fetal.³⁻⁵

Além dos resultados gestacionais imediatamente observáveis, como baixo peso ao nascer, restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e mortalidade neonatal, não devemos esquecer que qualquer distúrbio que ocorra durante o período intrauterino é determinante não apenas para o desenvolvimento fetal, mas também pode predispor os indivíduos a doenças na vida futura.⁶

Desde os primeiros estágios de desenvolvimento, ainda no útero, a população pediátrica é um dos grupos mais sensíveis à

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.09.004>

* Autor para correspondência.

E-mail: verasine@usp.br (M. Veras).

poluição do ar. As crianças respiram mais ar por quilograma de peso corporal, e passam mais tempo em atividades ao ar livre, aumentando significativamente sua dose de exposição. Além disso, por apresentarem maior expectativa de vida, teriam mais tempo para desenvolver problemas de saúde decorrentes de exposições que ocorreram anteriormente.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 1,7 milhão de crianças menores de 5 anos morreram em todo o mundo de doenças e condições relacionadas ao meio ambiente, incluindo poluição do ar, água não potável, saneamento e higiene precários ou exposição a produtos químicos tóxicos. A poluição do ar, um contaminante ambiental generalizado, causa aproximadamente 600.000 mortes de crianças menores de 5 anos anualmente e aumenta o risco de infecções respiratórias, asma e condições neonatais adversas.⁷

Autoridades científicas e da saúde vêm alertando há muito tempo sobre os efeitos nocivos que a poluição do ar pode ter na saúde das pessoas, e os impactos podem variar de irritação passageira nos olhos e garganta e dificuldades respiratórias e até a morte por problemas cardiorrespiratórios e câncer de pulmão. O desfecho vai depender de alguns fatores, dentre os quais, os mais importantes: idade e dose de exposição. Apesar do desenvolvimento de tecnologias mais limpas no setor energético e de transportes, o problema da poluição do ar parece estar longe de ser resolvido.

Nesta breve revisão, enfocamos os efeitos das exposições gestacionais à poluição do ar urbano no desenvolvimento fetal e nos desfechos neonatais.

Poluição urbana do ar

A poluição urbana do ar, que é amplamente derivada de processos de combustão de combustíveis fósseis (emissões veiculares), é uma mistura que contém muitos componentes tóxicos, incluindo monóxido de carbono (CO), dióxido de nitrogênio (NO₂), dióxido de enxofre (SO₂), ozônio (O₃), chumbo (Pb), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) e material particulado (MP). O MP é uma mistura complexa de partículas microscópicas e gotículas líquidas compostas por nitratos, sulfatos, substâncias orgânicas (por exemplo, PAHs), metais (por exemplo, cádmio, chumbo) e partículas de poeira.⁸ As partículas são classificadas de acordo com seu tamanho em MP10 e MP2,5, o que significa que têm diâmetros de 10 e 2,5 micrômetros, respectivamente. Se compararmos o tamanho do MP2,5 com um grão de areia ou com um eritrócito, eles são 40 vezes e três vezes maiores do que o MP2,5, respectivamente.⁹

Dentre os principais poluentes citados, o MP é o mais prejudicial à saúde em decorrência de seu pequeno tamanho e da característica de adsorver outros agentes tóxicos em sua superfície. Essas partículas podem transpor quase todas as barreiras fisiológicas (p. ex., barreira alveolar-capilar, barreira hematoencefálica, barreira dérmica e a interface materno-fetal).¹⁰⁻¹³

A qualidade do ar é determinada pela concentração de poluentes críticos que são medidos diariamente. Existem limites definidos para cada poluente, e os valores aceitáveis variam de acordo com a autoridade ambiental que os definiu. Esses níveis são determinados pelos riscos à saúde associados a eles e pela relevância para a saúde pública. A OMS tem uma diretriz de qualidade do ar que recomenda níveis para seis poluentes - MP10, MP2,5, O₃, NO₂, SO₂ e CO.⁸ No Brasil, os limites-padrão

são definidos pelo Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA).¹⁴ O estado de São Paulo tem seu padrão local,¹⁵ muito semelhante aos estabelecidos pelo CONAMA. É importante observar que o padrão brasileiro é menos rigoroso do que o da OMS, com maiores riscos à nossa saúde.⁹ A [tabela 1](#) mostra os atuais limites médios de 24 horas para os poluentes críticos definidos pela OMS, pelo CONAMA e pela Companhia Ambiental do estado de São Paulo (CETESB).

Efeitos negativos da exposição gestacional à poluição do ar

As doenças respiratórias e cardiovasculares são os efeitos mais comumente observados e estudados associados à exposição à poluição do ar, seguidos pela neoplasia. Entretanto, nas últimas duas décadas, efeitos menos conhecidos têm sido associados a exposições crônicas à poluição do ar, incluindo desfechos reprodutivos adversos, doenças neurodegenerativas e distúrbios metabólicos.¹⁶

Uma atenção especial tem sido dada às exposições gestacionais, uma vez que essas exposições iniciais podem predispor a outros desfechos negativos na vida adulta, como doenças cardiovasculares, acidente vascular encefálico, doença respiratória crônica, diabetes e câncer.

Em 1970 foi publicada pela primeira vez a evidência de efeitos negativos para a saúde em crianças, e mostrou uma associação entre a exposição à poluição do ar industrial e a mortalidade infantil.^{17,18} Apenas na década de 1990 é que novos estudos foram publicados avaliando essa questão de maneira mais detalhada e com maior enfoque nas exposições pré-natais.

Estudos realizados na Europa, Ásia e nas Américas concordam que mulheres grávidas expostas a níveis ambientais de poluição do ar correm maior risco de ter o desenvolvimento da gravidez comprometido, e a saúde materna e fetal podem ser afetadas. Entretanto, ainda não está claro se os efeitos são decorrentes de um poluente específico ou das interações de diferentes poluentes, nem se a exposição pré-gestacional poderia agravar os efeitos.

Os principais efeitos observados em estudos epidemiológicos resultantes da exposição gestacional à poluição são baixo peso ao nascer (BPN), RCIU, prematuridade, malformações congênitas e mortalidade neonatal.^{19,20}

Os resultados de uma metanálise estimaram que para cada aumento de 10 µg/m³ no MP2,5, o peso ao nascer é reduzido de -15,9 a -23,4 g. Quando analisados quais trimestres são determinantes para esses efeitos, os resultados são diferentes, porém as janelas críticas de suscetibilidade parecem ser o terceiro e último trimestre.²¹⁻²⁴ Maiores riscos para parto prematuro também parecem estar relacionados à exposição no terceiro trimestre. DeFranco et al.²⁵ encontraram 19% de aumento no risco de parto pré-termo (PPT).

Mortalidade intrauterina e neonatal e PPT^{4,26} são desfechos menos frequentemente associados à exposição gestacional à poluição do ar.

Mais recentemente, novos efeitos associados à exposição gestacional foram evidenciados, como pré-eclâmpsia,^{22,27} hipertensão e diabetes gestacional,²⁸⁻³⁰ descolamento prematuro da placenta,³¹ ruptura prematura das membranas,³² placenta prévia e acreta.³³

Uma metanálise conduzida por Pedersen et al.³⁴ demonstrou que a exposição materna a incrementos de 5 µg/m³ a MP2,5 am-

Tabela 1 Limites de concentração média diária de poluentes críticos segundo as diretrizes de qualidade do ar da OMS, CONAMA (padrões nacionais, Brasil) e CETESB (estado de São Paulo, Brasil)

Média diária	MP2.5 (ug/m ³)	MP10 (ug/m ³)	O ₃ ^a (ug/m ³)	NO ₂ ^b (ug/m ³)	SO ₂ (ug/m ³)	CO (ppm)
OMS	15	45	100	10	40	4
CONAMA	60	120	150	240	125	9
CETESB	50	100	130	200	40	9

^a Média de 8 horas.

^b Média de 1 hora (CONAMA e CETESB).

biente está associada a um aumento de 50% nas chances de hipertensão induzida pela gravidez e pré-eclâmpsia.

As perturbações do desenvolvimento fetal podem ocorrer indiretamente (mediadas pela mãe), como resultado de efeitos diretos no feto, ou podem ser uma consequência da combinação de ambos. Na maioria dos casos, a toxicidade embrionária/fetal ocorre por meio da exposição materna a agentes tóxicos, mas devemos ter em mente que a exposição masculina a contaminantes pode ser teratogênica ou prejudicar a gestação se os cromossomos dos espermatozoides forem danificados.³⁵ Também há evidências de efeitos paternalmente mediados da poluição do ar sobre o risco de desfechos adversos para a saúde dos filhos. Entretanto, os efeitos da exposição do pai sobre a saúde de seus filhos estão além do escopo desta revisão.³⁶⁻³⁸

BPN é um efeito predominante associado à exposição à poluição do ar ambiente. O peso ao nascer é um indicador importante de problemas de saúde subsequentes; bebês com BPN são mais propensos a desenvolver hipertensão, doença coronariana e diabetes não insulino-dependente na idade adulta.³⁹ Jedrychowski et al.⁴⁰ observaram que não apenas o peso ao nascer é afetado, mas também podem ser observadas alterações em outras medidas antropométricas, como redução do perímetro cefálico. Estudos conduzidos por van den Hoove et al.⁴¹ utilizando medidas obtidas por meio da ultrassonografia observaram que o crescimento fetal é comprometido pela exposição materna à poluição do ar. Neste estudo, os níveis de NO₂ foram inversamente associados com o comprimento do fêmur fetal no segundo e terceiro trimestres, e os níveis de MP10 e NO₂ foram associados com menor perímetro cefálico fetal no terceiro trimestre.

Baiz et al.⁴² descobriram que a exposição materna aos níveis urbanos de NO₂ e MP10 durante toda a gravidez foi um forte preditor de baixo nível de vitamina D em recém-nascidos. Em outros estudos, foi observado que a exposição materna durante a gravidez afeta a distribuição de células NK, linfócitos T e o conteúdo de IgE no sangue umbilical.^{43,44} As consequências da exposição gestacional no desenvolvimento pulmonar e na função pulmonar na infância também foram relatadas.⁴⁵

Diferentes estudos apontam que diversas deformidades congênitas podem estar associadas à exposição materna aos poluentes atmosféricos. Uma metanálise recente foi conduzida para várias combinações de poluentes atmosféricos e defeitos congênitos, e relatou que NO₂ e MP2,5 foram associados ao risco de estenose da válvula pulmonar, com OR = 1,74 e OR = 1,42, respectivamente. Observou-se que o risco de desenvolver tetralogia de Fallot (TOF) está associado ao MP2,5 com OR = 1,52. A exposição ao SO₂ foi relacionada a um alto risco de comunicação interventricular (CIV) com OR = 1,15 e defeitos orofaciais (OR = 1,27).⁴⁶

Apesar da adoção de diferentes desenhos de estudo e avaliações estatísticas, e da presença de variáveis de confusão (por exemplo, tabagismo materno, idade gestacional e fatores socioeconômicos), a maioria dessas investigações sugere que as associações relatadas são causais. Estudos realizados em modelos animais dão suporte aos achados epidemiológicos.⁵

Mecanismos

Muitos são os mecanismos propostos para explicar como as substâncias nocivas presentes na poluição do ar podem interferir adversamente na gestação.

Kannan et al.⁴⁷ sugerem uma série de mecanismos biológicos plausíveis pelos quais o material particulado influenciaria o desenvolvimento da gravidez, aumentando os riscos de resultados negativos, como baixo peso ao nascer. Eles propuseram que a exposição aumentaria o estresse oxidativo e desencadearia uma inflamação materna sistêmica, aumentaria a pressão sanguínea e os prejuízos na função endotelial, que afetariam negativamente as funções de transporte de oxigênio e nutrientes da placenta.

Dentre os poluentes presentes na mistura complexa (CO, SO₂, NOx, MP, O₃, PAH) que constituem a poluição do ar, só é conhecido como o CO exerce seus efeitos sobre o feto. Os mecanismos pelos quais outros poluentes influenciam o desenvolvimento fetal permanecem obscuros. É possível que o dano ao DNA, assim como a ativação das enzimas P450, envolvam alterações endócrinas, comprometendo a função placentária. Nosso grupo de pesquisa foi o pioneiro na investigação experimental dos impactos da exposição ao material particulado no desenvolvimento da placenta e do feto. Utilizando câmaras de exposição que recebem ar ambiente de uma região de intenso tráfego de veículos na cidade de São Paulo e ar filtrado, demonstramos que as alterações morfofuncionais da placenta estão realmente envolvidas no comprometimento do desenvolvimento fetal avaliado pelo peso ao nascer.^{48,49} Além disso, a exposição a MP2,5 durante a gravidez reduz as concentrações placentárias dos fatores angiogênicos FLK-1 e VEGF (receptores para fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR)).⁵⁰

Incertezas

Todas as análises publicadas reconheceram que há muitas incertezas sobre a associação entre a exposição gestacional à poluição do ar e desfechos negativos, como informações limitadas sobre exposições pessoais e dificuldades em vincular a composição do MP ou componente único aos efeitos e ao controle de fatores de confusão. Sem dúvida, esses aspectos apontam para a necessidade de mais estudos toxicológicos e clínicos.

Mesmo assim, essas descobertas são importantes e servem como um guia para estudos futuros e para gerar questões que precisam ser respondidas:

- Qual trimestre da gravidez é mais relevante para o comprometimento do desenvolvimento fetal?
- Qual componente do MP apresenta maior risco de redução do peso ao nascer e outros desfechos?
- A exposição multigeracional à concentração de MP ambiente pode apresentar efeitos cumulativos?

Devemos também aumentar o número de estudos sobre os efeitos da poluição atmosférica gerada por incêndios florestais e incêndios agrícolas, pois nos últimos anos têm sido vistos inúmeros eventos de grandes proporções que certamente impactaram a saúde de gestantes, recém-nascidos e crianças.

Conclusão e direções futuras

Em áreas urbanas, a exposição à poluição do ar é inevitável. Se considerarmos que metade da população global vive em áreas urbanas, a maioria dessas áreas tem níveis moderados a altos de poluição do ar, a exposição pré-natal à poluição do ar aumenta o risco de BPN e RCIU e que esses resultados estão relacionados a maiores riscos de hipertensão, diabetes e distúrbios metabólicos posteriores durante a vida, o impacto da poluição do ar no estado de saúde das próximas gerações constitui uma grande preocupação. Portanto, é chegada a hora de maior envolvimento e engajamento do setor saúde na discussão de políticas públicas que possam afetar a qualidade do meio ambiente e, direta ou indiretamente, impactar negativamente a saúde dos que ainda não nasceram.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências




1. Guillette LJ Jr., Edwards TM. Environmental influences on fertility: can we learn lessons from studies of wildlife? *Fertil Steril*. 2008;89:e21-4.
2. Stillerman KP, Mattison DR, Giudice LC, Woodruff TJ. Environmental exposures and adverse pregnancy outcomes: a review of the science. *Reprod Sci*. 2008;15:631-50.
3. Woodruff TK, Walker CL. Fetal and early postnatal environmental exposures and reproductive health effects in the female. *Fertil Steril*. 2008;89:e47-51.
4. Maisonet M, Correa A, Misra D, Jaakkola JJ. A review of the literature on the effects of ambient air pollution on fetal growth. *Environ Res*. 2004;95:106-15.
5. Johnson NM, Hoffmann AR, Behlen JC, Lau C, Pendleton D, Harvey N, et al. Air pollution and children's health—a review of adverse effects associated with prenatal exposure from fine to ultrafine particulate matter. *Environ Health Prev Med*. 2021;26:72.
6. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG. Predictive adaptive responses and human evolution. *Trends Ecol Evol*. 2005;20:527-33.
7. World Health Organization (WHO). Don't pollute my future! The impact of the environment on children's health. Geneva: WHO; 2017.
8. World Health Organization (WHO). WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva: WHO; 2021.
9. Siciliano B, Dantas G, Silva CM, Arbilla G. The Updated Brazilian National Air Quality Standards: A Critical Review. *J Braz Chem Soc*. 2020;31:523-35.
10. Bové H, Bongaerts E, Slenders E, Bijmens EM, Saenen ND, Gyse-laers W, et al. Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nat Commun*. 2019;10:3866.
11. Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol*. 2004;16:437-45.
12. Schneider M, Stracke F, Hansen S, Schaefer UF. Nanoparticles and their interactions with the dermal barrier. *Dermatoendocrinol*. 2009;1:197-206.
13. Yang W, Peters JI, Williams RO 3rd. Inhaled nanoparticles—a current review. *Int J Pharm*. 2008;356:239-47.
14. Brasil. Órgão: Ministério do Meio Ambiente/Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução n.º 491, de 19 de novembro de 2018. Dispõe sobre padrões de qualidade do ar [accessed 6 oct. 2021]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/guest/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/51058895/do1-2018-11-21-resolucao-n-491-de-19-de-novembro-de-2018-51058603>.
15. São Paulo. Assembleia Legislativa do Estado de São Paulo. Decreto n.º 59.113, de 23 de abril de 2013. Estabelece novos padrões de qualidade do ar e dá providências correlatas accessed 6 Oct 2021]. Disponível em: <<https://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/decreto/2013/decreto-59113-23.04.2013.html>>.
16. Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. *Front Public Health*. 2020;8:14.
17. Collins JJ, Kasap HS, Holland WW. Environmental factors in child mortality in England and Wales. *Am J Epidemiol*. 1971;93:10-22.
18. Lave LB, Seskin EP. Air Pollution and Human Health. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1977.
19. Backes CH, Nelín T, Gorr MW, Wold LE. Early life exposure to air pollution: how bad is it? *Toxicol Lett*. 2013;216:47-53.
20. Srám RJ, Binková B, Dejmeš J, Bobak M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature. *Environ Health Perspect*. 2005;113:375-82.
21. Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2012;117:100-11.
22. Sun M, Yan W, Fang K, Chen D, Liu J, Chen Y, et al. The correlation between PM_{2.5} exposure and hypertensive disorders in pregnancy: A Meta-analysis. *Sci Total Environ*. 2020;703:134985.
23. Zhu X, Liu Y, Chen Y, Yao C, Che Z, Cao J. Maternal exposure to fine particulate matter (PM_{2.5}) and pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015;22:3383-96. Erratum in: *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015;22:3397-9.
24. Lamichhane DK, Leem JH, Lee JY, Kim HC. A meta-analysis of exposure to particulate matter and adverse birth outcomes. *Environ Health Toxicol*. 2015;30:e2015011.
25. DeFranco E, Moravec W, Xu F, Hall E, Hossain M, Haynes EN, et al. Exposure to airborne particulate matter during pregnancy is associated with preterm birth: a population-based cohort study. *Environ Health*. 2016;15:6.
26. 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.
27. Hu H, Ha S, Roth J, Kearney G, Talbott EO, Xu X. Ambient Air Pollution and Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Atmos Environ* (1994). 2014;97:336-45.
28. Fleisch AF, Gold DR, Rifas-Shiman SL, Koutrakis P, Schwartz JD, Kloog I, et al. Air pollution exposure and abnormal glucose tolerance during pregnancy: the project Viva cohort. *Environ Health Perspect*. 2014;122:378-83.

29. Fleisch AF, Kloog I, Luttmann-Gibson H, Gold DR, Oken E, Schwartz JD. Air pollution exposure and gestational diabetes mellitus among pregnant women in Massachusetts: a cohort study. *Environ Health*. 2016;15:40.
30. Lu MC, Wang P, Cheng TJ, Yang CP, Yan YH. Association of temporal distribution of fine particulate matter with glucose homeostasis during pregnancy in women of Chiayi City, Taiwan. *Environ Res*. 2017;152:81-7.
31. Michikawa T, Morokuma S, Yamazaki S, Fukushima K, Kato K, Nitta H. Exposure to air pollutants during the early weeks of pregnancy, and placenta praevia and placenta accreta in the western part of Japan. *Environ Int*. 2016;92-93:464-70.
32. Wallace ME, Grantz KL, Liu D, Zhu Y, Kim SS, Mendola P. Exposure to Ambient Air Pollution and Premature Rupture of Membranes. *Am J Epidemiol*. 2016;183:1114-21.
33. Michikawa T, Morokuma S, Yamazaki S, Fukushima K, Kato K, Nitta H. Air Pollutant Exposure Within a Few Days of Delivery and Placental Abruption in Japan. *Epidemiology*. 2017;28:190-6.
34. Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sørensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2014;64:494-500.
35. Trasler JM, Doerksen T. Teratogen update: paternal exposures-reproductive risks. *Teratology*. 1999;60:161-72.
36. Braun JM, Messerlian C, Hauser R. Fathers Matter: Why It's Time to Consider the Impact of Paternal Environmental Exposures on Children's Health. *Curr Epidemiol Rep*. 2017;4:46-55.
37. Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, et al. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Hum Reprod*. 2005;20:2776-83.
38. Selevan SG, Borkovec L, Slott VL, Zudová Z, Rubes J, Evenson DP, et al. Semen quality and reproductive health of young Czech men exposed to seasonal air pollution. *Environ Health Perspect*. 2000;108:887-94.
39. Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect*. 2000;108:545-53.
40. Jedrychowski W, Bendkowska I, Flak E, Penar A, Jacek R, Kaim I, et al. Estimated risk for altered fetal growth resulting from exposure to fine particles during pregnancy: an epidemiologic prospective cohort study in Poland. *Environ Health Perspect*. 2004;112:1398-402.
41. van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluizenaar Y, Willemsen SP, Hofman A, van Ratingen SW, et al. Air pollution exposure during pregnancy, ultrasound measures of fetal growth, and adverse birth outcomes: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect*. 2012;120:150-6.
42. Baiz N, Slama R, Béné MC, Charles MA, Kolopp-Sarda MN, Magnan A, et al. Maternal exposure to air pollution before and during pregnancy related to changes in newborn's cord blood lymphocyte subpopulations. The EDEN study cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;11:87.
43. Dostál M, Hertz-Picciotto I, Wegienka G, Dejmeek J, Skokanová V, Srám RJ. Parameters of cellular immunity in maternal and umbilical cord blood in relation to air pollution. Preliminary results of a pregnancy outcomes study. *Cas Lek Cesk*. 2000;139:183-8.
44. Herr CE, Dostal M, Ghosh R, Ashwood P, Lipsett M, Pinkerton KE, et al. Air pollution exposure during critical time periods in gestation and alterations in cord blood lymphocyte distribution: a cohort of livebirths. *Environ Health*. 2010;9:46.
45. Wright RJ, Brunst KJ. Programming of respiratory health in childhood: influence of outdoor air pollution. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:232-9.
46. Ravindra K, Chanana N, Mor S. Exposure to air pollutants and risk of congenital anomalies: A systematic review and meta analysis. *Sci Total Environ*. 2021;765:142772.
47. Kannan S, Misra DP, Dvonch JT, Krishnakumar A. Exposures to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: a biologically plausible mechanistic framework for exploring potential effect modification by nutrition. *Environ Health Perspect*. 2006;114:1636-42.
48. Veras MM, Damaceno-Rodrigues NR, Caldini EG, Maciel Ribeiro AA, Mayhew TM, Saldiva PH, et al. Particulate urban air pollution affects the functional morphology of mouse placenta. *Biol Reprod*. 2008;79:578-84.
49. Veras MM, Damaceno-Rodrigues NR, Guimarães Silva RM, Scoriça JN, Saldiva PH, Caldini EG, et al. Chronic exposure to fine particulate matter emitted by traffic affects reproductive and fetal outcomes in mice. *Environ Res*. 2009;109:536-43.
50. Soto SF, Melo JO, Marchesi GD, Lopes KL, Veras MM, Oliveira IB, et al. Exposure to fine particulate matter in the air alters placental structure and the renin-angiotensin system. *PLoS One*. 2017;12:e0183314.



ARTIGO DE REVISÃO

Impacto do meio ambiente no microbioma

Herberto José Chong Neto ^{a,*}, Gennaro D'amato ^b, Nelson Augusto Rosário Filho ^a

^a Universidade Federal do Paraná, Divisão de Alergia e Imunologia, Curitiba, PR, Brasil

^b Federico II University, School of Specialization in Respiratory Diseases, High Specialty Hospital A. Cardarelli, Division of Respiratory and Allergic Diseases, Nápoles, Itália

Recebido em 19 de setembro de 2021; aceito em 1º de outubro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

COVID-19;
Crianças;
Meio ambiente;
Microbioma;
Saúde

Resumo

Objetivos: Esta revisão objetivou verificar a poluição interna e externa, o microbioma hospedeiro e ambiental e o impacto na saúde da população pediátrica.

Fonte dos dados: Foi realizada uma revisão não sistemática da literatura, com busca de artigos desde 2001 na base de dados PubMed utilizando os termos “pollution” AND “microbiome” AND “children’s health” AND “COVID-19”.

Síntese dos dados: A prevenção de doenças alérgicas inclui os seguintes aspectos: evitar o parto cesáreo, o uso excessivo e desnecessário de antibióticos, poluição do ar, tabagismo na gravidez e fumo passivo, estimular a amamentação, conexão com o solo, consumir frutas e vegetais frescos, exercícios e atividades ao ar livre e contato com animais. A riqueza e a diversidade da microbiota infantil diminuem o risco de desequilíbrio imunológico e o desenvolvimento de doenças alérgicas.

Conclusões: O estilo de vida e a exposição a poluentes, tanto biológicos como não biológicos, modificam o microbioma do hospedeiro e do meio ambiente provocando um desequilíbrio imunológico com consequências inflamatórias e desenvolvimento de doenças alérgicas.

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

Introdução

Existem colônias microbianas vivas nos tratos gastrintestinal, respiratório e cutâneo que promovem a saúde ou o desenvolvimento de doenças. O microbioma é composto por trilhões de micróbios (bactérias, *Archaea* e eucariotos microbianos) e vírus, material genético e comunicação com cada sítio ecológico, enquanto a microbiota é a totalidade dos micróbios encontrados neste nicho.

A disbiose é o desequilíbrio em qualquer ecossistema microbiano. As tecnologias de sequenciamento atuais detectam e analisam o microbioma humano com o maior número de detalhes já descrito.¹ A variação na composição ou função dos sistemas ecológicos microbianos foi avaliada por método 16S, uma pequena subunidade do gene rRNA, e técnicas de sequenciamento.²

A hipótese das origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD, do inglês *developmental origins of health and disease*) sugere que o ambiente onde as crianças vivem nos primeiros mil dias de vida está associado a maior risco de desenvolver doenças.³ Fatores ambientais como alimentos ultraprocessados, antibióticos e infecções interrompem a sucessão microbiana adequada, contribuindo para déficits intergeracionais e ao longo da vida no crescimento e no desenvolvimento.

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.10.001>

* Autor para correspondência.

E-mail: h.chong@uol.com.br (H.J. Chong-Neto).

Os primeiros mil dias, desde a concepção até os 2 anos, são representados como uma janela crítica para o crescimento e desenvolvimento neurológico da criança. Nesse período da vida, ocorre o amadurecimento das vias imunológicas, que mantêm a saúde infantil e o crescimento normal.^{4,5}

A função do sistema respiratório é a troca de gases respiratórios. A microbiota do sistema respiratório pode atuar como um guardião que oferece resistência contra a colonização por microrganismos patogênicos. Essa microbiota pode estar associada à manutenção da homeostase respiratória e imunológica. Fatores que influenciam a população microbiana no sistema respiratório foram avaliados para determinar como eles afetam a saúde respiratória.⁶

A menor exposição microbiana no início da vida diminui a diversidade microbiana nos estilos de vida urbanos, levando a mudanças na estimulação microbiana, e está sendo associada ao aumento da predisposição a doenças alérgicas.⁷

A área da pele é uma das mais extensas do corpo humano, e seu microbioma desempenha um papel importante no desenvolvimento da imunidade e cria uma barreira protetora contra micro-organismos patogênicos. Essa barreira representa um contato direto do indivíduo com o meio ambiente, e é um importante local para interações da microbiota com o sistema imunológico. A pele humana é diversa em sua comunidade de micro-organismos, e sua composição varia de acordo com a idade, a localização e o período de análise. A distribuição dessas bactérias na pele é influenciada pelo grau de hidratação, tipo de parto, poluição, exposição à radiação ultravioleta, hormônios sexuais, dieta alimentar, entre outros fatores.⁸

A análise e a interpretação do microbioma humano em um contexto da biologia do hospedeiro humano e o meio ambiente revelam a importância da microbiota para a resposta imune e mostram o envolvimento potencial do microbioma no desenvolvimento de doenças alérgicas.⁹

Esta revisão objetivou verificar a poluição interna e externa, o microbioma do hospedeiro e ambiental e o impacto na saúde infantil.

Microbioma no início da vida e influências ambientais

O microbioma tem uma grande influência na saúde e no desenvolvimento humanos, uma vez que é estabelecido no início da vida. As variações potenciais na composição e função do microbioma no início da vida resultam do estilo de vida, tipo de parto, amamentação, hábitos dietéticos e uso de antibióticos.¹⁰ As origens da hipótese de desenvolvimento são baseadas em variações na programação infantil que ocorrem por exposições ambientais em um período crítico nos primeiros meses de vida.¹¹

Um microrganismo não patogênico foi detectado no líquido amniótico ou na placenta de conceptos normais, indicando uma troca de micróbios da mãe para o feto. O microbioma materno no período pré-natal pode modular o sistema imunológico do bebê. A colonização na gravidez com *Escherichia coli* HA107 tem sido relacionada a alterações da resposta imunológica inata na mucosa intestinal e afeta o transcriptoma da prole.¹²

Bebês nascidos de parto cesáreo apresentam microbiota semelhante à da pele humana, e os nascidos de parto vaginal apresentam microbiota semelhante à do canal de parto e intestinal maternos. Nas primeiras 24 horas após o nascimento, a microbiota de várias partes do corpo de crianças nascidas por

parto cesáreo são colonizadas por *Staphylococcus* spp. (como os residentes na pele da mãe), e os nascidos de parto vaginal são colonizados por *Prevotella* e *Atopobium* spp. (bactérias vaginais).¹³ Bebês nascidos de parto cesáreo tiveram um risco significativamente maior de asma.¹⁴

Influenciado pela amamentação e pelos hábitos dietéticos, o microbioma intestinal amadurece quando sua composição se estabiliza. Bebês amamentados no peito são colonizados por *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* spp. e crianças alimentadas com fórmula têm proporções mais altas de clostridiales e proteobactérias.¹⁵ A amamentação pode proteger contra sibilância nos primeiros meses em bebês de alto risco nascidos de mães asmáticas.¹⁶

A exposição materna pré-natal a antibióticos muda a diversidade da microbiota infantil e materna. A administração de antibióticos em crianças nos primeiros meses de vida podem alterar a colonização intestinal (*Ruminococcus* e clostridiales). Outro estudo sugeriu que a disbiose causada por antibióticos na infância estimula o desenvolvimento da asma infantil.¹⁷

Por causa da composição e da atividade metabólica da microbiota entérica no início da vida, que fazem do sistema gastrointestinal um alvo para a modulação imunológica e o equilíbrio da resposta imune. Tem havido interesse em esclarecer os agentes ou nutrientes envolvidos nesse processo, principalmente com probióticos ou prebióticos.¹⁸ Isso causou várias intervenções com diferentes cepas probióticas na gravidez, no período pós-natal ou ambos para a prevenção de alergias. A maioria desses estudos concentrou-se principalmente em desfechos como dermatite atópica (DA) e alergia alimentar mediada por IgE, e a maioria mostrou redução significativa no desenvolvimento de DA (25 a 50%), mas nenhum efeito consistente em quaisquer outros resultados em doenças alérgicas.¹⁹ Metabólitos microbianos (p. ex., butirato) podem proteger contra o desenvolvimento de doenças alérgicas por células T reguladoras. Maior consumo de alimentos frescos e menor ingestão de gordura saturada estão associados a menor risco de asma ou sibilos na infância, particularmente maior consumo de vegetais, frutas e peixes durante a gravidez.¹⁹

Meio ambiente interno

A poluição doméstica envolve agentes biológicos, como ácaros, insetos, pólen, pelos de animais, fungos, além de endotoxinas bacterianas.²⁰

Poucos estudos observaram a relação dos microbiomas e as consequências observadas devido à presença de fungos e umidade. Danos causados por fungos e umidade têm provocado mudanças na composição dos microbiomas das residências.²¹

O risco estimado sugere que a exposição a níveis elevados de micróbios foi associada a um maior risco de sintomas respiratórios (RR = 1,24). Houve forte associação com a exposição a algumas espécies de fungos (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium* e *Alternaria*) (RR = 1,73). Houve maior risco de sibilância (RR = 1,20) ou rinite alérgica (RR = 1,18) de qualquer exposição microbiana.²² Crianças expostas a concentrações mais altas de fungos dentro de casa apresentam maior risco de infecções do trato respiratório inferior [odds ratio (OR) = 1,20]. Houve maior risco quanto maior a exposição à concentração total de fungos (OR = 1,27) do que aos bolores visíveis (OR = 1,20).²³

Amostras de poeira de salas de estar foram coletadas para verificar se alguns gêneros bacterianos individuais na microbiota do meio ambiente interno podem prever o desenvolvimento de asma em crianças. Eles foram acompanhados até os 10,5 anos de idade. Houve uma maior diversidade domiciliar de mi-

crorganismos em crianças não asmáticas. A microbiota em residências de asmáticos era filogeneticamente diferente da encontrada em residências de nãoasmáticos. A presença de *Lactococcus* aumentou o risco de asma (OR ajustado = 1,36). A abundância de gêneros bacterianos (especialmente da ordem Actinomycetos) diminuiu o risco de asma, mas não de maneira independente.²⁴ Houve uma associação entre a exposição a micróbios em ambientes fechados e a gravidade da asma em crianças. A gravidade da asma não atópica mostrou uma relação com os níveis fúngicos (OR = 2,40). O gênero *Volutella* foi relacionado com a gravidade da asma, especialmente em pacientes atópicos. A levedura *Konoda* pode ser protetora e o *Cryptococcus* afeta a gravidade da asma.²⁵

Os animais de estimação podem afetar a diversidade microbiana do ambiente interno e, conseqüentemente, a exposição domiciliar aos microrganismos. A presença de animais, perda de água no sistema hidráulico, uso abusivo do ar-condicionado (AC), comparação de residências na área suburbana com residências na área urbana e medidas da composição da poeira foram associadas à riqueza microbiana. Diferenças na microbiota foram observadas no uso do AC e nas características de ocupação do domicílio (pessoas e animais). As taxas de ocupação foram relacionadas com boas taxas de bactérias, como *Lactobacillus johnsonii*.²⁶

Crianças de 6 a 17 anos foram avaliadas para verificar se a presença de bolores, ácaros do pó doméstico e endotoxinas em ambientes fechados aumentam o risco de doenças alérgicas. O odor de mofo/bolor aumentou o risco de desenvolver asma (OR = 1,60). Níveis de IgE \geq 170 KU/L foram relacionados à asma (OR = 1,81). Quanto maior a exposição a agentes biológicos presentes na casa (> oito agentes), menor o risco de eczema (OR = 0,17) e asma (OR = 0,49), respectivamente.²⁷

Diferenças na composição microbiana foram observadas entre casas e escolas. Oitenta e seis espécies de bactérias foram encontradas com diferentes abundâncias entre escolas e residências. Algumas espécies estavam em residências, como *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* e *Klebsiella*, em comparação com *Serratia marcescens* nas escolas. Na sala de aula, uma maior diversidade microbiana foi relacionada à asma em crianças (OR = 1,07), enquanto não houve associação com a diversidade microbiana doméstica (OR = 1,00).²⁸ Escolas com maior diversidade fúngica apresentaram baixa prevalência de sensibilização alérgica e alta prevalência de asma. O aumento da exposição à endotoxina nas escolas aumentou a prevalência de sensibilização alérgica e níveis mais elevados de *Penicillium* spp. também aumentaram o número de crianças com sensibilização atópica.²⁹

Os poluentes não biológicos domésticos são gases, partículas, formaldeído e compostos orgânicos voláteis (COVs). A poluição do ar doméstico (hidrocarboneto aromático policíclico - HAP) resultante da queima de combustíveis poluentes como carvão, querosene e biomassa é um problema de saúde ambiental global.²⁰ O fumo passivo (FP) tem sido amplamente estudado e contribui para o desenvolvimento de doenças não transmissíveis. A exposição materna ao tabaco pré e pós-natal foi relacionada com o desenvolvimento de asma em crianças.³⁰

Meio ambiente externo

As manifestações clínicas de asma ou rinite alérgica estão inversamente relacionadas à exposição a microrganismos ambientais. A vasta diversidade de exposição microbiana de crianças que vivem em fazendas protege contra o risco de asma. Uma ampla gama de micróbios nas fazendas explica em grande

parte a ação protetora do ambiente agrícola sobre o risco de asma em crianças.³¹

A potencial contribuição da microbiota para o aumento do número de pacientes alérgicos tornou-se o foco de muitos estudos. Esses achados, relacionados ao aumento do risco de doenças alérgicas, sugerem que a passagem da vida rural para a urbana na sociedade ocidental é um dos principais fatores para essa mudança.³²

Situações semelhantes foram utilizadas para estudar a relação de exposições microbianas ambientais na epidemiologia da asma e alergias na infância. Crianças de mesma origem genética, vivendo em diferentes condições ambientais em fazendas, foram comparadas com crianças de áreas urbanas. Houve diferenças significativas na epidemiologia da asma. O grande número de micróbios no ambiente da fazenda pode ser uma proteção contra o aparecimento de asma e alergias.³²

A função pulmonar e os esfregaços nasofaríngeos foram coletados em uma coorte prospectiva em Gana, em uma área rural. O fenótipo diverso inferior da microbiota nasofaríngea mostrou maior resistência às pequenas vias aéreas (R5-R20 = 17,9%) em comparação com o fenótipo mais diverso.³³ A atopia era mais comum entre crianças em idade escolar da região da Carélia finlandesa, em comparação com a mesma região da Rússia. Essas regiões vizinhas apresentam diferenças socioeconômicas contrastantes, embora ambas tenham as mesmas características climáticas e geográficas. O ambiente natural preservado, desenvolvido e construído é escasso na Carélia russa. No entanto, na Carélia finlandesa, o ambiente e o estilo de vida das pessoas são notavelmente mais ocidentais e modernos. A pele e a microbiota nasal de ambas as populações foram avaliadas para verificar como o estilo de vida e o ambiente podem afetar a colonização. A diferença no microbioma da pele e na microbiota nasal poderia explicar o possível mecanismo dessa observação. Havia abundância e diversidade de acinetobactérias que contribuem para a baixa prevalência de doenças alérgicas na Carélia russa. Proteobactérias foram mais comuns (33,3%) na amostra finlandesa em comparação com a russa (19,7%). Firmicutes foi menos comum na Finlândia (13,9%) em comparação com a Rússia (47%).³⁴

O impacto dos poluentes particulados na saúde humana não se deve apenas aos efeitos diretos, mas também pode incluir o efeito no comportamento bacteriano do hospedeiro. A diversidade normal do microbioma e o número de espécies são fundamentais para a manutenção da saúde. O carbono, principal componente do material particulado (MP), está implicado na predisposição a doenças respiratórias infecciosas, induzindo alterações nos biofilmes bacterianos de *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*.³⁵

As concentrações atmosféricas de HAPs (Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos) foram relacionadas com as de poluentes, como MP10, NO₂ (dióxido de nitrogênio) e SO₂ (dióxido de enxofre). Na atmosfera, um alto nível do gênero *Micrococcus* (Actinobactéria) e HAPs com alto peso molecular, *Bacillus* e HAPs com baixo peso molecular. Níveis elevados de 1-OHPireno urinário têm sido associados à asma infantil e correlacionados com níveis elevados de MP2,5 e MP10. Além disso, uma abundância de *Prevotella-7* oral também foi encontrada. Os HAPs podem interromper as vias de sinalização pelo desequilíbrio da microbiota, como o metabolismo de purinas e lipídios, um reservatório de carbono por folato e metabólitos de pirimidina, que contribuem para problemas de saúde pública.³⁶

A pré-exposição por uma semana ao escapamento de diesel diminuiu a depuração de *Pseudomonas aeruginosa* de células epi-

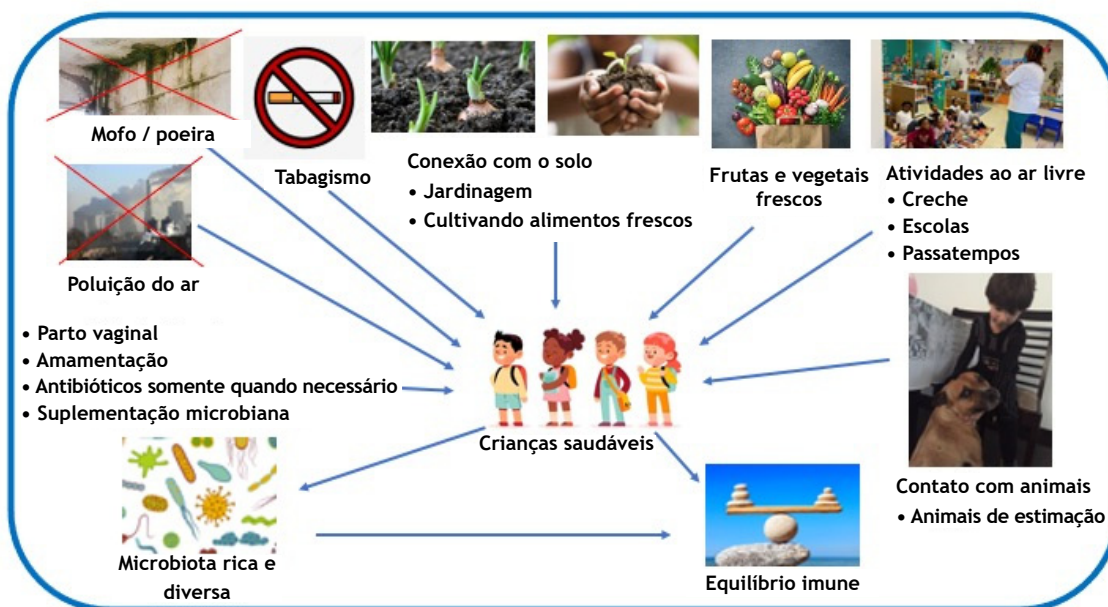


Figura 1 Interação entre o meio ambiente interno e o externo, microbioma e saúde. Meio ambiente biodiverso e estilo de vida. (Modificada de Haahtela et al.⁴³).

teliais brônquicas murinas; entretanto, isso não ocorreu em uma pré-exposição de seis meses.³⁷ Características microbianas, como crescimento e virulência de bactérias oportunistas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli*) foram modificadas por poeira de ambiente interno e externo.³⁸

A alta poluição do ar relacionada ao tráfego (TRAP, do inglês *traffic-related air pollution*) promoveu altos níveis de diversidade para bactérias no grupo de alto nível de exposição em comparação com um grupo de baixo nível de exposição. Não houve diferenças no estado de asma materna, sexo ou educação. Esse estudo concluiu que houve uma alteração relacionada à exposição a TRAP na microbiota da via respiratória inferior, independentemente da asma.³⁹

A poluição do ar, principalmente pelo aumento dos níveis de CO₂, é a força motriz do aquecimento global como consequência do efeito estufa. A maior intensidade e maior frequência de chuvas, tempestades, tempestades de areia ou eventos climáticos extremos, como ondas de calor, secas, nevascas, inundações e furacões estão relacionadas às mudanças climáticas.⁴⁰ O crescimento de plantas e microrganismos modifica o exposoma externo e resulta em doenças, que são diretamente impactadas por mudanças ambientais.⁴¹

O genoma ao qual as pessoas estão expostas é o resultado da exposição tanto do ambiente externo quanto interno. O exposoma inclui três amplos domínios: externo específico, um externo não específico e um domínio interno. O microbioma do hospedeiro associado à exposição microbiana externa são essenciais para aumentar o risco de doenças alérgicas nos primeiros anos de vida. O aumento da prevalência de doenças autoimunes ou alérgicas foi responsabilizado pela perda de biodiversidade em mudanças climáticas resultantes da ação humana. As possíveis consequências adversas para a humanidade causadas pela perda da biodiversidade têm sido uma preocupação global. Industrialização, poluição e uso generalizado de produtos químicos que impactam o meio ambiente e microrganismos estão entre as razões para esta perda⁴² (fig. 1⁴³).

Meio ambiente e COVID-19

Estudos recentes mostraram um aumento na mortalidade por COVID-19 em locais onde houve exposição de longo prazo à poluição do ar.⁴⁴ Na Coreia, houve uma associação entre os níveis de NO₂, CO e SO₂ e SARS-CoV-2 em casos confirmados.⁴⁵ A poluição do ar tem sido associada à infecção viral respiratória. Um aumento na mortalidade da ordem de 3% (IC95% = 6-13%) devido a doença respiratória não maligna é estimado quando há um aumento de 10 µg/m³ na concentração de MP_{2,5}.^{46,47}

A permeabilidade das vias respiratórias é modificada por gases como NO₂ ou O₃ (ozônio) e MPs (partículas respiráveis).. Danos aos cílios epiteliais, a primeira linha de defesa contra o coronavírus, e a capacidade dos macrófagos de fagocitar o microrganismo e evitar uma resposta imunológica eficaz contra o agente infeccioso ocorre após a exposição a partículas finas ou ultrafinas. A exposição endêmica a poluentes atmosféricos ao longo da vida causa inflamação sistêmica crônica, que leva a doenças cardiovasculares e respiratórias, doenças metabólicas etc., consideradas comorbidades para COVID-19, aumentando o risco de doença grave ou morte em pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Além disso, o receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2), o receptor para SARS-CoV-2 nas células respiratórias, é superexpresso na exposição de longo prazo à poluição do ar. Na verdade, os pulmões são danificados pela poluição e aumentam a atividade da enzima ACE-2, consequentemente maior absorção do vírus.⁴⁸ Esse padrão foi demonstrado na Itália.⁴⁹

O pólen transportado pelo ar constitui uma fração importante dos bioaerossóis (partículas biológicas sólidas e líquidas transportadas pelo ar) e funcionam como carreadores de bactérias e vírus.⁵⁰ Vários patógenos bacterianos e fúngicos transmitidos através de bioaerossóis causam anormalidades respiratórias, reações de hipersensibilidade e infecção sistêmica.

Há uma forte influência da temperatura, umidade relativa, precipitação e vento etc.⁵¹ e, juntos, ajudam a explicar o efeito na COVID-19.^{52,53} A capacidade do coronavírus pandêmico de persistir no ambiente pode causar eventual exposição a bioaerossóis de pólen, alterando ainda mais a sazonalidade e a taxa de transmissão.⁵⁴

Conclusão

O estilo de vida e a exposição precoce a poluentes, biológicos e não biológicos, alteram o microbioma do hospedeiro e do meio ambiente, causando um desequilíbrio imunológico com efeitos inflamatórios no desenvolvimento de doenças alérgicas. A avaliação da exposição a poluentes internos e externos no meio ambiente durante a gravidez e o período pós-natal deve ser uma preocupação dos pediatras para a implementação de detecção e intervenção precoces no meio ambiente.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Schwierzeck V, Hülpmusch C, Reiger M. Microbiome of Barrier Organs in Allergy: Who Runs the World? *Germes! Handb Exp Pharmacol*. 2021 Jul 7. [Epub ahead of print].
- Weinstock GM. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature*. 2012;489:250-6.
- Prescott SL, Logan AC. Transforming Life: A Broad View of the Developmental Origins of Health and Disease Concept from an Ecological Justice Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13:1075.
- Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol*. 2019;27:131-47.
- Chong-Neto HJ, Pastorino AC, Melo AC, Medeiros D, Kuschnir FC, Alonso ML, et al. Gut microbiota and its interface with the immune system. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3:406-20.
- Man WH, de Steenhuijsen P, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15:259-70.
- Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniuk V, Murray SE, et al. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med*. 2016;375:411-21.
- Yamazaki Y, Nakamura Y, Núñez G. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2017;66:539-44.
- Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, O'Mahony L, Leung DY, Muraro A, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1099-1110.
- Stiemsma LT, Michels KB. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatrics*. 2018;141:e20172437.
- Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr*. 2007;27:363-88.
- Gomez de Agüero M, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, Rupp S, Uchimura Y, Li H, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science*. 2016;351:1296-302.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:11971-5.
- Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015;135:e92-8.
- Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*. 2011;17:478-82.
- Azad MB, Vehling L, Lu Z, Dai D, Subbarao P, Becker AB, et al. Breastfeeding, maternal asthma and wheezing in the first year of life: a longitudinal birth cohort study. *Eur Respir J*. 2017;49:1602019.
- Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson AJ. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: a dose-dependent relationship. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:762-71.
- de Moura PN, Rosario Filho NA. The use of prebiotics during the first year of life for atopy prevention and treatment. *Immun Inflamm Dis*. 2013;1:63-9.
- Brough HA, Lanser BJ, Sindher SB, Teng JM, Leung DY, Venter C, et al. Early intervention and prevention of allergic diseases. *Allergy*. 2021 Jul 13. [Epub ahead of print.]
- Rosário Filho NA, Urrutia-Pereira M, D'Amato G, Cecchi L, Ansoategui IJ, Galán C, et al. Air pollution and indoor settings. *World Allergy Organ J*. 2021;14:100499.
- Cox J, Stone T, Ryan P, Burkle J, Jandarov R, Mendell MJ, et al. Associations of observed home dampness and mold with the fungal and bacterial dust microbiomes. *Environ Sci Process Impacts*. 2021;23:491-500.
- Fakunle AG, Jafta N, Naidoo RN, Smit LAM. Association of indoor microbial aerosols with respiratory symptoms among under-five children: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health*. 2021;20:77.
- Fakunle AG, Jafta N, Okekunle AP, Naidoo RN. Indoor microbiome and risk of lower respiratory tract infections among children under-five years: A meta-analysis. *Indoor Air*. 2020;30:795-804.
- Karvonen AM, Kirjavainen PV, Täubel M, Jayaprakash B, Adams RI, Sordillo JE, et al. Indoor bacterial microbiota and development of asthma by 10.5 years of age. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144:1402-10.
- Dannemiller KC, Gent JF, Leaderer BP, Peccia J. Indoor microbial communities: Influence on asthma severity in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:76-83.e1.
- Dannemiller KC, Gent JF, Leaderer BP, Peccia J. Influence of housing characteristics on bacterial and fungal communities in homes of asthmatic children. *Indoor Air*. 2016;26:179-92.
- Sharpe RA, Thornton CR, Tyrrell J, Nikolaou V, Osborne NJ. Variable risk of atopic disease due to indoor fungal exposure in NHANES 2005-2006. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:1566-78.
- Lai PS, Kolde R, Franzosa EA, Gaffin JM, Baxi SN, Sheehan WJ, et al. The classroom microbiome and asthma morbidity in children attending 3 inner-city schools. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:2311-3.
- Cavaleiro Rufo J, Madureira J, Paciência I, Aguiar L, Pereira C, Silva D, et al. Indoor fungal diversity in primary schools may differently influence allergic sensitization and asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:332-9.
- Tiotiu AI, Novakova P, Nedeva D, Chong-Neto HJ, Novakova S, Steiropoulos P, et al. Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:6212.

31. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrländer C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med.* 2011;364:701-9.
32. von Mutius E. Environmental microorganisms and lung health. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:S13-5.
33. Dubowski K, Kaali S, Jack D, Prah RKD, Clemente JC, Tawiah T, et al. Infant Nasopharyngeal Microbiota Subphenotypes and Early Childhood Lung Function: Evidence from a Rural Ghanaian Pregnancy Cohort. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:7276.
34. Ruokolainen L, Paalanen L, Karkman A, Laatikainen T, von Hertzen L, Vlasoff T, et al. Significant disparities in allergy prevalence and microbiota between the young people in Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:665-74.
35. Hussey SJK, Purves J, Allcock N, Fernandes VE, Monks PS, Ketley JM, et al. Air pollution alters *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* biofilms, antibiotic tolerance and colonisation. *Environ Microbiol.* 2017;19:1868-1880.
36. Hu J, Bao Y, Zhu Y, Osman R, Shen M, Zhang Z, et al. The Preliminary Study on the Association Between PAHs and Air Pollutants and Microbiota Diversity. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2020;79:321-32.
37. Harrod KS, Jaramillo RJ, Berger JA, Gigliotti AP, Seilkop SK, Reed MD. Inhaled diesel engine emissions reduce bacterial clearance and exacerbate lung disease to *Pseudomonas aeruginosa* infection in vivo. *Toxicol Sci.* 2005;83:155-65.
38. Suraju MO, Lalinde-Barnes S, Sanamvenkata S, Esmaeili M, Shishodia S, Rosenzweig JA. The effects of indoor and outdoor dust exposure on the growth, sensitivity to oxidative-stress, and biofilm production of three opportunistic bacterial pathogens. *Sci Total Environ.* 2015;538:949-58.
39. Niemeier-Walsh C, Ryan PH, Meller J, Ollberding NJ, Adhikari A, Reponen T. Exposure to traffic-related air pollution and bacterial diversity in the lower respiratory tract of children. *PLoS One.* 2021;16:e0244341.
40. Rosario NA, D'Amato G, Ansotegui I. Global warming and warning. *Clinics (Sao Paulo).* 2019;74:e1219.
41. Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:846-57.
42. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J.* 2013;6:3.
43. Haahtela T, von Hertzen L, Anto JM, Bai C, Baigenzhin A, Bateman ED, et al. Helsinki by nature: The Nature Step to Respiratory Health. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:57.
44. Wu X, Nethery RC, Sabath BM, Braun D, Dominici F. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States: A nationwide cross-sectional study. *medRxiv [Preprint].* 2020 Apr 7:2020.04.05.20054502.
45. Hoang T, Tran TTA. Ambient air pollution, meteorology, and COVID-19 infection in Korea. *J Med Virol.* 2021;93:878-85.
46. Ciencewicki J, Jaspers I. Air pollution and respiratory viral infection. *Inhal Toxicol.* 2007;19:1135-46.
47. Hoek G, Krishnan RM, Beelen R, Peters A, Ostro B, Brunekreef B, et al. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review. *Environ Health.* 2013;12:43.
48. Annesi-Maesano I, Maesano CN, D'Amato M, D'Amato G. Pros and cons for the role of air pollution on COVID-19 development. *Allergy.* 2021;76:2647-2649.
49. Setti L, Passarini F, De Gennaro G, Barbieri P, Perrone MG, Borelli M, et al. SARS-Cov-2RNA found on particulate matter of Bergamo in Northern Italy: First evidence. *Environ Res.* 2020;188:109754.
50. Card SD, Pearson MN, Clover GR. Plant pathogens transmitted by pollen. *Australasian Plant Pathology* 2007;36:455-61.
51. Beggs PJ. Impacts of climate change on aeroallergens: past and future. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1507-13.
52. Ravindra K, Goyal A, Mor S. Does airborne pollen influence COVID-19 outbreak? *Sustain Cities Soc.* 2021;70:102887.
53. Hoogeveen MJ, van Gorp ECM, Hoogeveen EK. Can pollen explain the seasonality of flu-like illnesses in the Netherlands? *Sci Total Environ.* 2021;755:143182.
54. Hoogeveen MJ. Pollen likely seasonal factor in inhibiting flu-like epidemics. A Dutch study into the inverse relation between pollen counts, hay fever and flu-like incidence 2016-2019. *Sci Total Environ.* 2020;727:138543.



ARTIGO DE REVISÃO

Obesidade infantil: um olhar ecológico

Roseli Oselka Saccardo Sarni  ^{a,b}, Cristiane Kochi  ^c, Fabíola Isabel Suano-Souza  ^{a,b,*}

^a Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Departamento de Pediatria, Santo André, SP, Brasil

^b Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, Departamento de Pediatria, São Paulo, SP, Brasil

^c Santa Casa de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Medicina Interna-Pediatria, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 8 de setembro de 2021; aceito em 6 de outubro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Obesidade infantil;
Alimentos
ultraprocessados;
Epigenética;
Sedentarismo;
Desreguladores
endócrinos;
Microbiota

Resumo

Objetivo: Descrever a participação do ambiente na epidemia de obesidade infantil, uma vez que a obesidade infantil representa hoje um grande desafio, com elevada prevalência no mundo todo, incluindo o Brasil.

Fonte dos dados: Levantamento de artigos dos últimos 10 anos no PubMed avaliando a interface entre o meio ambiente e a obesidade infantil.

Síntese dos dados: Estudos recentes mostram que o ambiente tem grande importância na etiopatogenia da obesidade e suas comorbidades. Assim fatores como poluição atmosférica, exposição a substâncias químicas que interferem no metabolismo, consumo excessivo de alimentos industrializados ultra processados, alterações na microbiota intestinal e sedentarismo estão associados ao aumento da obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2 e alterações no metabolismo lipídico. Esses fatores têm maior impacto em algumas fases da vida, como os mil dias, por afetarem a expressão de genes que atuam no controle da adipogênese, do gasto energético e dos mecanismos de controle da fome/saciedade.

Conclusões: Deve-se levar em consideração os aspectos ambientais na prevenção e tratamento da obesidade infantil, tanto do ponto de vista individual, quanto populacional, com políticas de saúde pública adequadas e abrangentes.

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

Introdução

Em 2019, cerca de 38,2 milhões de crianças com menos de 5 anos estavam com sobrepeso ou obesidade no mundo. Antes

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.10.002>

* Autor para correspondência.

E-mail: suano.souza@unifesp.br (F.I. Suano-Souza).

considerado um problema de países de alta renda, o sobrepeso e a obesidade estão aumentando em países de baixa e média renda, especialmente em áreas urbanas. Na África, o número de crianças menores de 5 anos com excesso de peso aumentou quase 24% desde 2000. No Brasil, a obesidade na faixa etária de 5 a 9 anos de idade atinge 17,6% e 12,4% das meninas e meninos, respectivamente. Nessa faixa etária, cerca de um terço das crianças apresentam excesso de peso, um sinal de alerta para o risco de obesidade ainda na infância. A obesidade amea-

ça desfazer os ganhos que foram adquiridos na expectativa de vida nos últimos dois séculos e se tornou um dos mais importantes desafios de saúde global do século 21.¹

Todo esse cenário parece ter sido agravado durante a pandemia do COVID-19. Estudo recente analisou os registros eletrônicos de saúde de 191.509 indivíduos americanos entre 5 e 17 anos, coletados no período de março de 2019 a janeiro de 2021. Os pesquisadores constataram aumento de sobrepeso e obesidade especialmente em crianças entre 5 e 11 anos de idade, cujo percentual aumentou 8,7% durante a pandemia. Atualmente, 45,7% das crianças dessa faixa etária estão acima do peso ideal. Entre os adolescentes de 12 a 15 anos, o sobrepeso aumentou cerca de 5,2%, em comparação com o período antes da pandemia, e entre os indivíduos de 16 a 17 anos, o aumento foi de 3,1%.²

O aumento na prevalência de excesso de peso em crianças tem contribuído para o aumento da carga global de doenças crônicas, como obesidade na idade adulta, problemas de saúde mental, diabetes, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer. O ambiente obesogênico, um dos responsáveis pelo aumento nas taxas de obesidade em crianças e adolescentes, é definido como a “soma das influências que o entorno, as oportunidades ou as condições de vida exercem na promoção da obesidade em indivíduos e populações”. Fatores ambientais modificáveis manifestam-se com efeito indireto no comportamento alimentar e na atividade física do indivíduo.³

Embora publicações prévias geralmente abordassem fatores associados de caráter individual, como conhecimento, motivação e, também os fatores genéticos, estudos epidemiológicos mais recentes colocam a obesidade em um contexto socioecológico mais amplo e complexo, em que o ambiente também desempenha um papel primordial na formação de comportamentos individuais, enfatizando a importância de ações intersetoriais.

Os mecanismos que explicam as associações entre as múltiplas exposições urbanas e o desenvolvimento da obesidade infantil ainda são mal compreendidos. A poluição do ar pode interferir em mecanismos moleculares que participam da patogênese da obesidade. O ruído tem sido associado à privação do sono e aumento na produção de hormônios relacionados ao estresse. Espaços verdes, ambientes construídos e a circulação de veículos podem determinar parcialmente os níveis de poluição do ar e ruído e, por sua vez, influenciar na prevalência de excesso de peso. Além disso, o ambiente urbano pode modular vários comportamentos relacionados ao peso, incluindo fatores de risco de obesidade bem estabelecidos, como dieta, atividade física, comportamento sedentário, duração do sono e o bem-estar. A interrelação entre todos os fatores mencionados evidencia a complexidade dos mecanismos envolvidos e o desafio das propostas de intervenção.

Revisão sistemática e metanálise mostraram forte associação entre a poluição do ar e a obesidade na faixa etária pediátrica, por meio de mecanismos biológicos e comportamentais,⁴ enquanto maior disponibilidade e exposição a espaços verdes têm sido associadas a níveis aumentados de atividade física e de horas de sono.⁵ Uma melhor compreensão das associações entre exposições urbanas com comportamentos relacionados ao excesso de peso é essencial para o desenvolvimento de estratégias efetivas de promoção à saúde na

comunidade, mas há poucos estudos sobre o tema em crianças, em especial em nosso meio.⁶

No Brasil, a portaria GM/MS nº 1862 de 10 de agosto de 2021 instituiu a *Estratégia Nacional para Prevenção e Atenção à Obesidade Infantil*, com o objetivo de deter o avanço da obesidade e contribuir para a melhoria da saúde e da nutrição das crianças. Entre as ações, o Ministério da Saúde lançou uma campanha de prevenção à obesidade infantil com o lema: “Vamos prevenir a obesidade infantil: 1,2,3 e já!”. A ação reforça a necessidade de incentivar crianças a adotarem uma alimentação saudável aliada à prática de atividades físicas. Foi lançado também esse ano o *Guia de Atividade Física para a População Brasileira* para apoiar os gestores e profissionais de saúde no estímulo a esse hábito.⁷

Revisão sistemática e metanálise recente foi realizada com o objetivo de identificar as intervenções que estão sendo realizadas nos municípios para reduzir a prevalência da obesidade, e, assim, fornecer recomendações que possam ser úteis para acadêmicos, formuladores de políticas públicas, lideranças políticas e do sistema de saúde na formulação de estratégias de prevenção e combate à obesidade. As publicações foram predominantemente provenientes dos EUA e mostraram que intervenções em vários níveis e componentes, em nível individual, comunitário e regional, feitas simultaneamente e em conjunto, são necessárias para lidar com a obesidade. Os autores enfatizaram que tais estratégias serão benéficas também para o meio ambiente e que farão com que a saúde do indivíduo e do planeta sejam consideradas como uma só.⁸

Por fim, cabe uma reflexão: quando se pensa nas causas da obesidade, logo vem à mente uma alimentação inadequada associada à falta de prática de atividade física. Desse modo, parece lógico para muitos tratar os indivíduos com obesidade como desmotivados para a adoção de hábitos de vida saudáveis. Nesse olhar individualizado, simplificado e por vezes estigmatizante, não se considera sua etiologia complexa e multifatorial, o que envolve uma profunda relação com a maneira como o ambiente socioecológico está estruturado.

Epigenética, meio ambiente e obesidade (foco nos primeiros mil dias de vida)

No início da vida, representado pelo período intrauterino e primeiros anos de vida, as células, tecidos, órgãos e sistemas são imaturos e apresentam maior plasticidade, e por isso, são mais suscetíveis às influências do ambiente e de fatores nutricionais no seu desenvolvimento e amadurecimento.⁹

O expossoma pode ser conceituado como a exposição cumulativa que um organismo pode sofrer desde o nascimento até sua morte, com impacto na saúde ou no desenvolvimento de doenças. Essa exposição pode ter origem endógena (p. ex. infecções e estresse psicológico) ou exógena (p.ex. poluição e tabagismo). Algumas dessas exposições podem levar o organismo a respostas como alterações epigenéticas secundárias a fatores ambientais e nutricionais; portanto, o expossoma pode relacionar-se ao risco de desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis como a obesidade.

O ambiente e fatores nutricionais podem modificar o expossoma por meio da mudança permanente das estruturas, aceleração do envelhecimento celular e modificação da expressão gênica (fatores epigenéticos).

Os fatores epigenéticos envolvem a metilação de DNA, acetilação de histonas e a presença dos micro-RNAs. Eles interferem na transcrição e tradução do DNA de maneira complexa e dinâmica, aumentando ou reduzindo a expressão gênica. O principal alvo dos fatores epigenéticos são as ilhas CpG, que são regiões localizadas próximo à região promotora dos genes.¹⁰

A metilação de DNA acontece quando um grupo metil é incorporado à estrutura de um ou vários genes. Genes metilados e hipometilados têm a sua expressão silenciada e aumentada, respectivamente. As histonas são estruturas nas quais o DNA é enrolado e compactado. Quando estão sob a forma deacetilada (agrupada), há maior dificuldade na transcrição do DNA; na conformação acetilada (relaxadas), a fita de DNA fica mais exposta e, portanto, pode ser mais facilmente transcrita. Os micro-RNAs são pequenos RNAs (21 a 24 nucleotídeos) que influenciam na tradução do RNA mensageiro e, portanto, na síntese proteica¹⁰ (fig. 1).

Durante a gestação, condição nutricional (desnutrição e obesidade), doenças (diabetes e hipertensão), infecções, exposição a fatores químicos (tabaco, dioxinas, pesticidas, bisfenol A e arsênico) e estresse influenciam no risco de obesidade dos filhos, por meio de fatores epigenéticos.¹⁰ O tabagismo e a obesidade paterna também se relacionam com marcadores epigenéticos nas células germinativas que aumentam o risco de obesidade da prole ao longo da vida.¹¹

Publicações relacionadas à coorte da Fome na Holanda (*Dutch Hunger Winter Cohort*) descrevem as repercussões da desnutrição aguda durante a gestação sobre a saúde da prole (filhos e netos), em longo prazo. Os filhos de mulheres desnutridas no início da gestação apresentaram maior risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade e alguns tipos de cânceres; por sua vez, os netos do sexo masculino das mulheres que passaram fome no final da gestação apresentaram maior risco de obesidade, principalmente perivisceral.¹²

Parte desses achados da *Dutch Hunger Winter Cohort* pode ser atribuído a fatores epigenéticos. Indivíduos que foram expostos à fome no período intrauterino tiveram, quase seis décadas depois, redução na metilação do DNA do gene da *insulin-like growth factor 2* (IGF-2) - importante mediador da proliferação, crescimento e diferenciação celular - em comparação com irmãos não expostos, de mesmo sexo.¹³

O *UK Pregnancies Better Eating and Activity Trial* (UPBEAT-Trial) é um ensaio clínico com mais de 1.500 gestantes obesas do Reino Unido que foram randomicamente alocadas em dois grupos. O grupo controle recebia as orientações tradicionais do pré-natal proposto pelo NHS (*National Health System* - Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido), e o grupo intervenção era submetido a oito encontros presenciais que envol-

veram estratégias sistematizadas de orientação nutricional, estímulo à prática de atividade física e à melhora do estilo de vida. Os autores acompanharam as mulheres desde o início da gestação até o parto e continuaram seguindo seus filhos.¹⁴ Nesse estudo, as mulheres do grupo intervenção adotaram hábitos alimentares e estilo de vida mais adequados e ganharam 0,55 kg a menos de peso durante a gestação em comparação às do grupo controle.¹⁴ Os filhos de mulheres do grupo intervenção também tiveram menor adiposidade aos 6 meses de vida. Esse efeito protetor foi maior no grupo de lactentes amamentados.¹⁵

No UPBEAT, as oscilações glicêmicas maternas durante a gestação associaram-se a modificações significativas no epigenoma dos recém-nascidos de maneira diferente no grupo intervenção e controle, sugerindo que as mudanças no estilo de vida, alimentação e atividade física influenciaram nos marcadores epigenéticos dos filhos. Tais achados abrem uma perspectiva positiva sobre a possibilidade de intervenções baseadas em educação e mudança de estilo de vida que levem à modificação do curso de doenças crônicas não transmissíveis, por meio de fatores epigenéticos, em filhos de mulheres de grupos de risco, como gestantes obesas.¹⁶

A alimentação e o crescimento pós-natal também interferem no risco de obesidade ao longo da vida,¹⁷ e sabe-se que essa associação também se dá, pelo menos em parte, por meio de fatores epigenéticos já descritos em estudos em humanos. No estudo de coorte ALSPAC (*UK Avon Longitudinal study of Parents and Children*), os autores identificaram que o ganho de peso excessivo no primeiro ano de vida (variação do escore z do peso para a idade > 0,67) associou-se com maior metilação (1%) em duas ilhas CpG cg01379158 (NT5M) e cg11531579 (CHFR), até a idade de 7 anos. A metilação da ilha cg11531579 (CHFR) associou-se também com persistência do sobrepeso/obesidade na adolescência.¹⁸

A prática do aleitamento materno é um dos fatores relacionados à proteção contra obesidade ao longo da vida. Revisão sistemática descreveu que a amamentação se associa com redução de cerca de 25% no risco do excesso de peso na vida adulta.¹⁹ Alguns dos mecanismos propostos que explicam essa relação são a composição do leite materno que se adapta às necessidades do lactente, inclusive em aspectos relacionados à quantidade de nutrientes, a presença de adipocinas, como leptina, que influenciam no centro de fome/saciedade hipotalâmico, à maneira como o lactente esvazia a mama (mais lentamente em comparação à oferta de leite na mamadeira), autorregulação do apetite e, mais recentemente, também foram descritos fatores epigenéticos nesse processo.

A amamentação influencia a expressão de vários genes por meio da metilação do DNA e pela presença de inúmeros micro-RNAs no leite materno. Esses micro-RNAs são espécie-específicos e atuam sobre o gasto energético, sistema imunológico, resposta inflamatória e no amadurecimento do trato gastrointestinal.²⁰

Estudo de coorte comparou a influência do aleitamento materno na metilação do DNA em lactentes amamentados exclusivamente, de maneira parcial ou em uso exclusivo de fórmulas infantis. Os autores mostraram que a amamentação exclusiva até 4 a 6 meses de vida associava-se com maior percentual e diversidade de metilação do DNA, entre o nascimento e 10 anos de idade.²¹

Em outra publicação, os autores avaliaram o impacto da obesidade materna sobre a quantidade de seis micro-RNAs no leite

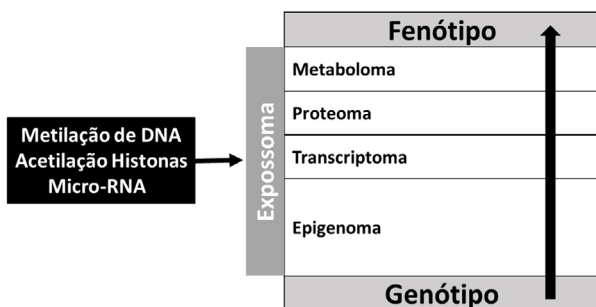


Figura 1 Esquema representativo do exossoma.

humano que sabidamente estão envolvidos na adipogênese e metabolismo de glicose (miR-148a, miR-30b, miR-29a, miR-29b, miR-let-7a and miR-32). A quantidade de miR-148a e miR-30b foi, respectivamente, 30% e 42% inferior no leite materno em mulheres com sobrepeso/obesidade em comparação àquela com IMC normal, no primeiro mês de lactação. A quantidade de miR-148a e miR-30b associou-se de maneira positiva e negativa, respectivamente, com o peso, percentual de massa gorda e massa magra do lactente com 1 mês de vida - o que comprova que a condição nutricional materna exerce influência no peso e composição corporal do lactente por meio de fatores epigenéticos.²²

No Brasil, cerca de 15%, 30% e 60% dos lactentes, crianças/adolescentes e população adulta apresentam sobrepeso/obesidade. Além disso, menos de 50% das crianças são amamentadas exclusivamente até os 6 meses de vida. Nessa perspectiva e frente ao conhecimento atual, a promoção à saúde e o cuidado integrado da mulher e da criança envolvendo alimentação saudável, atividade física, vigilância da condição nutricional e o estímulo à promoção do aleitamento materno tornam-se pontos centrais para a redução do risco de excesso de peso para essa e as próximas gerações.

Alimentação e riscos à saúde: alimentos *in natura* e ultraprocessados

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO) recomendam há mais de 20 anos que os governos elaborem guias alimentares. Afinal, as pessoas consomem alimentos, e não nutrientes específicos. Esses guias devem, em última instância, orientar e estimular as pessoas a adotar estilos de vida mais saudáveis e a fazer escolhas alimentares mais adequadas. Assim, os guias alimentares são uma tecnologia de saúde essencial para a melhora dos padrões de alimentação e nutrição e a promoção de saúde das populações.

O *Guia Alimentar para a População Brasileira*, um dos mais avançados, utiliza como parâmetro a classificação NOVA, que organiza os alimentos segundo o propósito e a extensão do processamento - e não de acordo com o tipo de nutriente predominante no alimento.²³ Na classificação NOVA, os alimentos são categorizados em quatro grupos: *in natura* e minimamente processados, ingredientes culinários, processados e ultraprocessados. Alimentos ultraprocessados (AUP), devem ser evitados; eles são formulações industriais feitas majoritariamente de substâncias extraídas de alimentos (óleos, gorduras, açúcar, amido, proteínas), derivadas de constituintes de alimentos (gorduras hidrogenadas, amido modificado) ou sintetizadas em laboratório (corantes, aromatizantes e realçadores de sabor). Apresentam mais de cinco ingredientes na rotulagem, são hiperpalatáveis, de fácil preparo e com maior tempo de prateleira. Além do mais, agridem o meio ambiente pela grande quantidade de embalagens que acondiciona esse tipo de alimento. Tais produtos são comercializados agressivamente pela indústria de alimentos para promover a compra e moldar as preferências alimentares, e as crianças são os principais consumidores de AUPs. Atualmente, AUPs representam 65,4% e 66,2% do consumo energético de escolares no Reino Unido e nos Estados Unidos, respectivamente.^{24,25} No contexto da importância dos mil dias de vida na trajetória de saúde do indivíduo, em 2019 foi lançado pelo Ministério da Saúde o *Guia Alimentar para crianças menores de 2 anos*, que enfatiza a importância do aleitamento materno exclusivo até os 2 anos e complementado

por uma alimentação saudável, oportuna e responsiva até os 2 anos ou mais.²⁶

O consumo crescente de AUPs, inclusive nos países de baixa e média renda, refletiu em aumento paralelo na prevalência de obesidade em todo o mundo, sugerindo que o consumo excessivo pode ser um impulsionador fundamental da epidemia de obesidade e de outras doenças crônicas não transmissíveis relacionadas à dieta.

Estudo de coorte envolvendo 9.025 crianças britânicas descreveu que as trajetórias do índice de massa corporal, índice de massa gorda, peso e da circunferência abdominal de 7 a 24 anos de idade mostraram maior incremento nas crianças que consumiam o quintil mais alto de AUP comparativamente às do quintil mais baixo de consumo. Os achados enfatizam a importância de medidas robustas de saúde pública que promovam o consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados e desencorajem o consumo de AUP entre crianças.²⁷ Ações de saúde pública mais rápidas e eficazes que reduzam o consumo e a exposição à publicidade de AUPs são urgentemente necessárias para lidar com a obesidade infantil. Infelizmente, a publicidade de AUPs caminha no sentido oposto aos Guias. Precisamos evoluir na regulamentação de AUPs e na educação alimentar para amplificar a efetiva implantação das propostas dos Guias. A alimentação saudável envolve questões muito maiores, pois também está relacionada com sustentabilidade, cadeia de produção dos alimentos, alimentos regionais, questões econômicas, entre outras.

Contaminantes ambientais e obesidade

Recentemente, a associação entre desreguladores endócrinos (DE) e a epidemia mundial de obesidade ganhou destaque. Alguns estudos experimentais indicam que essas substâncias, também chamadas de obesógenas, podem influenciar o desenvolvimento e a progressão da obesidade.²⁸

Os DE são definidos como substâncias químicas exógenas ao organismo e que podem interferir com os eixos hormonais, além de causar eventos adversos à saúde de um indivíduo, seus descendentes e ao meio ambiente.²⁹

Mais de 800 substâncias químicas estão listadas no livro da Organização Mundial da Saúde/Programa Ambiental das Nações Unidas, e essa lista continua a crescer, contando com produtos industriais, pesticidas, produtos derivados dos plásticos, fitoestrogênicos e vários metais pesados.

Os obesógenos podem agir diretamente nas células adiposas, causando hiperplasia ou hipertrofia dos adipócitos, mas também podem agir indiretamente, por meio do controle da fome/saciedade, reduzindo a taxa metabólica basal e interferindo na microbiota intestinal.³⁰ Os obesógenos podem causar alteração da função hormonal por meio da ativação ou inibição de receptores nucleares (receptor de estrógeno, receptor de andrógeno, receptor de hormônio tireoidiano, receptor alfa do ácido retinoide X/receptor gama ativado do proliferador do peroxissomo - PPARgama, receptor de glicocorticoide). A ativação do heterodímero receptor do ácido retinóico X/PPARgama favorece a diferenciação de pré-adipócito em adipócito e regula a biossíntese e estoque de lipídeos.³¹

Várias substâncias têm sido associadas à adipogênese, intolerância à glicose e diabetes, tais como bisfenol A, ftalatos e alguns metais, como arsênio.³⁰

Revisão sistemática recente incluiu vários artigos de diferentes países, com estudos de associação de exposição a diversos DE e obesidade em crianças e adultos. Os autores encontraram

associação positiva entre a exposição ao bisfenol A e obesidade (tanto generalizada quanto centrípeta) em adultos, e entre a exposição aos ftalatos (mais especificamente a alguns tipos de ftalato) e obesidade em crianças e adolescentes.³²

Estudos epidemiológicos sugerem que a exposição prolongada e persistente a baixas concentrações de poluentes orgânicos (p. ex., pesticidas) pode estar associada ao risco de obesidade e de complicações, tais como hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia. Os principais poluentes associados à obesidade em adultos são: diclorodifeniltricloroetano (DDT), diclorodifenildicloroetileno (DDE), hexaclorobenzeno (HCB) e beta-hexaclorociclohexano (beta-HCH).³³ Esses dados também foram observados em estudos experimentais que descrevem a ativação do PPAR γ como um possível mecanismo de ação dessas substâncias. Além disso, a exposição a esses poluentes na vida intrauterina é motivo de grande preocupação, pois pode levar a consequências futuras deletérias à saúde.²⁹

Processamento e acondicionamento de alimentos são fontes comuns de DE; portanto, pode-se supor que as embalagens dos alimentos e bebidas também possam estar associadas ao maior risco de obesidade, por apresentarem em sua constituição compostos dos plásticos, como bisfenol A. Alguns autores sugerem que as políticas de combate à obesidade devem levar em consideração as substâncias obesógenas presentes no meio ambiente.³⁴

Recente revisão sobre as recomendações para reduzir o risco de obesidade evitando o contato com substâncias obesógenas enfatizou o papel das ações individuais, como a redução no consumo de alimentos ultraprocessados e enlatados, no uso de cosméticos com parabenos, ftalatos, triclosan, no uso de recipientes plásticos para armazenar alimentos e, por fim, não aquecê-los em micro-ondas (especialmente durante a fase fetal/neonatal); ações pelas comunidades científicas, como o desenvolvimento de pesquisas para eliminação mais rápida pelo organismo dos DE, prevenção/tratamento das doenças metabólicas secundárias à exposição aos DEs; e ações governamentais (regulamentação do uso dessas substâncias).³⁴

Portanto, é importante ressaltar que estamos expostos a várias substâncias desreguladoras em nosso dia a dia, de características químicas e mecanismos de ação diferentes, e que, de acordo com estudos experimentais, podem alterar nosso metabolismo, levando a maior risco de obesidade e suas comorbidades. No entanto, é importante lembrar que os estudos clínicos têm maior dificuldade em comprovar essa associação, visto que ainda há muita controvérsia na maneira como essas substâncias são quantificadas. Além disso, pouco se sabe sobre o efeito somatório da exposição a diferentes substâncias. De qualquer maneira, a importância desses estudos é sugerir que os desreguladores possam também ter ação no metabolismo e, assim, os indivíduos assumam o princípio da precaução e optem por evitar a exposição a essas substâncias.

Sedentarismo, estilo de vida e urbanização

A concentração cada vez maior das famílias nas cidades com menor mobilidade, aumento da violência urbana e escassez de espaços disponíveis para brincadeiras, práticas recreativas e esportivas têm papel importante no desenvolvimento da obesidade.³⁵

O sedentarismo na faixa etária pediátrica, representado por baixa prática de atividade física e tempo elevado de tela, é um problema grave de saúde pública. Apenas 23% e 19% de crianças

de 11 e 13 anos, respectivamente, atingem o nível de atividade física recomendado que é de 60 minutos de atividade moderada-vigorosa ao dia, segundo levantamento que envolveu 38 países.³⁶ Em paralelo, evidências sugerem que as crianças e adolescentes de hoje dispõem menos tempo em atividades ao ar livre do que seus pais com a mesma idade.³⁷ Infelizmente, essa situação piorou muito após a instalação da epidemia por COVID-19.³⁸

A mudança desse cenário, segundo pesquisas recentes, envolve aumento da exposição a ambientes adequados para atividades de lazer ao ar livre. Locais com menor tráfego de veículos, residências com acesso a quintal e presença de áreas verdes no entorno associam-se a mais tempo de brincadeiras e atividades recreativas em geral,³⁹ e essas mudanças de hábitos relacionam-se à redução do sedentarismo e melhora da aptidão cardiorrespiratória em crianças e adolescentes.⁴⁰

A escola também é promotora de prática de mudança de estilo de vida e aumento de atividade física visando prevenção^{41,42} e redução do sobrepeso/obesidade^{43,44} na faixa etária pediátrica em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

A maior disponibilidade de espaços e equipamentos que possam ser utilizados pela população em geral, de maneira segura e gratuita, para prática de atividades ao ar livre é fundamental para a redução do sedentarismo na população em geral. Documento científico publicado em 2019 pela Sociedade Brasileira de Pediatria em parceria com o Projeto Criança e Natureza do Instituto Alana traz orientações práticas para a promoção de atividades de lazer ao ar livre na faixa etária pediátrica.⁴⁵

O Ministério da Saúde do Brasil lançou, em 2021, o *Guia de Atividade Física para População Brasileira*, que traz recomendações para crianças e adolescentes alinhadas às da Organização Mundial de Saúde (tabela 1) visando à promoção de estilo de vida saudável para a família como um todo.

Apesar de o documento não dispor de recomendações específicas para crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade, todas as estratégias de redução do sedentarismo devem ser estimuladas nesse grupo visando o melhor controle de peso.⁴⁶

Microbioma, meio ambiente e obesidade

A microbiota intestinal é constituída por trilhões de microrganismos, com mais de 100 vezes a quantidade de genes em relação ao genoma humano. Esses microrganismos que residem no trato gastrointestinal, principalmente no cólon distal, são de grande importância na manutenção da homeostasia do metabolismo do hospedeiro.⁴⁷

A microbiota humana se desenvolve do nascimento até cerca dos 2 anos de idade e fica relativamente estável a partir dos 31 meses de vida.⁴⁸ Durante o nascimento, o recém-nascido é exposto a vários tipos de bactérias, dependendo de fatores como tipo de parto, duração do parto e oxigenação. A magnitude da influência desses fatores na microbiota ainda é controversa na literatura. Após o nascimento, o crescimento da microbiota intestinal continua e, depois de cerca dos 31 meses de idade, a microbiota já é semelhante à do adulto e é única para cada indivíduo. A microbiota depende de fatores como tipo de dieta, presença e tempo de aleitamento materno, uso de antibióticos, atividade física, higiene, qualidade do sono e estresse.⁴⁹ O genoma do hospedeiro é fundamental para o controle da com-

Tabela 1 Orientações para prática de atividades físicas para crianças e adolescentes

Idade	Tempo	Exemplos
Menores de 1 ano	Pelo menos 30 minutos por dia de barriga para baixo, podendo ser distribuídos ao longo do dia	Brincadeiras e jogos que envolvam atividades que deixem a criança de barriga para baixo (de bruços) ou sentada movimentando braços e pernas e que estimulem a criança a alcançar, segurar, puxar, empurrar, engatinhar, rastejar, rolar, equilibrar-se com ou sem apoio, sentar e levantar, entre outras.
1 a 2 anos	Pelo menos 3 horas por dia de atividades físicas de qualquer intensidade, podendo ser distribuídas ao longo do dia	Brincadeiras e jogos que envolvam atividades como equilibrar nos dois pés, equilibrar num pé só, girar, rastejar, andar, correr, saltitar, escalar, pular, arremessar, lançar, quicar e segurar, entre outras.
3 a 5 anos	Pelo menos 3 horas por dia de atividades físicas de qualquer intensidade, sendo, no mínimo, 1 hora de intensidade moderada a vigorosa que pode ser acumulada ao longo do dia	Brincadeiras e jogos que envolvam atividades como caminhar, correr, girar, chutar, arremessar, saltar e atravessar ou escalar objetos, entre outras. Nessa idade, a atividade física também pode ser realizada na aula de educação física escolar, natação, ginástica, lutas, danças e esportes. Ainda, por meio do deslocamento ativo, como a pé ou de bicicleta, sempre acompanhado dos pais ou responsáveis.
6 a 17 anos	Pelo menos 60 minutos ou mais de atividade física durante o dia moderada a intensa (criança ou adolescente conseguem conversar com certa dificuldade enquanto se movimentam e não conseguem cantar). Esse tempo pode ser dividido em pequenos blocos ou de uma única vez. Como parte desses 60 minutos ou mais por dia, incluir pelo menos 3 dias na semana, atividades de fortalecimento dos músculos e ossos (saltar, pular corda, puxar e empurrar).	Escolher e alternar atividades que a criança ou adolescente gostam mais (caminhar, correr, empinar pipa, dançar, nadar, pedalar, surfar, jogar futebol, vôlei, basquete, bocha, tênis, peteca ou frescobol, fazer ginástica ou artes marciais, ou participar de brincadeiras e jogos, como esconde-esconde, pega-pega, pular corda, saltar elástico, queimada/baleado/carimba / caçador, jogar taco/bete, entre outras. Incluir atividades de vida diária como deslocamento até a escola, recreio, educação física e tarefas domésticas compartilhadas com a família.

Fonte: Ministério da Saúde. Guia de Atividade Física para a [População Brasileira, 2021](#).⁷

posição da microbiota intestinal, porém fatores externos também podem contribuir para alterar as populações de microrganismos intestinais.⁵⁰

O Consórcio do Projeto Microbioma Humano revelou que os microrganismos mais frequentes na microbiota humana são os Bacteroidetes, Firmicutes e Proteobacteria.^{51,52} A microbiota de indivíduos magros e dos indivíduos com obesidade apresenta em sua grande maioria os filos Bacteroidetes (23%) e Firmicutes (64%).⁵³ Apesar da importância dos Firmicutes e dos Bacteroidetes, os estudos não têm sido consistentes com relação à razão entre as quantidades dos dois filos e o risco metabólico. A obesidade tem sido mais relacionada à redução da diversidade dos microrganismos (menor variedade de carga gênica) do que à quantidade de cada espécie.⁴⁹ Estudos demonstraram que indivíduos com menor contagem gênica de microrganismos também têm maior risco de resistência à insulina, altas concentrações de leptina, ácidos graxos livres e triglicérides, além de maior perfil pró-inflamatório.⁵⁴

Um dos mecanismos de ação da microbiota no controle metabólico é por meio da fermentação de fibras dietéticas não digeríveis, produzindo ácidos graxos de cadeia curta (SCFA), que são responsáveis por até 10% das necessidades energéticas

diárias. Os SCFA incluem principalmente propionato, butirato e acetato, e fornecem energia para o epitélio colônico, fígado e tecidos periféricos.⁴⁹ Os SCFA atuam no metabolismo do hospedeiro por meio de alguns receptores acoplados à proteína G (GPR 41, GPR43, GPR119, GPR109A), que são abundantes nos adipócitos, células epiteliais e imunes do intestino. Cada receptor pode ser ativado por diferentes SCFA e tem ações diferentes. Por exemplo, a ativação do GPR41 e GPR43 induz a secreção do peptídeo YY (PYY) pelas células intestinais. O PYY age diretamente em centros hipotalâmicos, reduzindo a ingestão de alimentos. Além disso, a ativação do GPR 41 também aumenta a expressão de leptina pelos adipócitos. A ativação desses receptores reduz a lipólise, diminuindo a concentração sérica de ácidos graxos livre e promovendo o estado anti-inflamatório.⁵³

Os SCFA estimulam a secreção do peptídeo glucagon-símile 1 (GLP-1); a concentração total de SCFA, propionato e acetato é inversamente proporcional à resistência à insulina.⁴⁹

Outro mecanismo de ação é mediado pela redução da atividade do fator adiposo induzido pelo jejum (Fiaf). Esse fator inibe a lipoproteína lipase (LPL) e é produzido pelo intestino, fígado e tecido adiposo. A microbiota intestinal suprime o Fiaf

no óleo e aumenta a atividade da LPL; portanto, aumenta a captação celular de ácido graxo livre e estoque de triglicéridos no adipócito.⁵³

A microbiota também é importante no metabolismo de ácidos biliares. A alteração da população de microrganismos intestinais impede a conversão de ácidos biliares primários, resultando em seu acúmulo e redução dos ácidos biliares secundários. Os ácidos biliares primários atuam mais especificamente em receptores acoplados à proteína G (TGR5), enquanto os secundários atuam principalmente pelo receptor nuclear farne-soide X (FXR). A ativação desses receptores resulta em alterações no metabolismo lipídico, de carboidrato, gasto energético e inflamação.⁵⁵

Outro papel importante da microbiota é no reforço da barreira da mucosa intestinal. A lesão dessa barreira está associada a maior risco de infecção, inflamação de baixo grau e aumento do estresse oxidativo.⁵³

Desse modo, a microbiota intestinal tem importante influência no metabolismo do hospedeiro. No entanto, no caso da obesidade e de suas comorbidades, ainda é difícil determinar o que é causa ou consequência, em razão de estudos controversos, diferenças de respostas em estudos animais e em humanos e da complexa interação de trilhões de microrganismos e o hospedeiro, com a ativação de vários mediadores moleculares. Ainda é um grande campo de pesquisa, não apenas para determinar os mecanismos moleculares envolvidos, mas também na busca de uma intervenção que leve a uma microbiota mais “saúdável” e, assim, promova melhor equilíbrio metabólico.

Conclusão

O aumento da prevalência de obesidade na faixa etária pediátrica tem contribuído para o aumento da carga global de doenças crônicas como obesidade no adulto, problemas de saúde mental, diabetes, doenças cardiovasculares e câncer. A etiologia da doença é complexa e multifatorial e tem sido amplamente explicada pela interação de fatores genéticos, comportamentos de estilo de vida e exposições ambientais. Sabe-se também que na infância a formação de hábitos alimentares tem efeito prolongado e, por isso, a preferência e o consumo exagerado de alimentos ultraprocessados é muito preocupante, em especial nessa faixa etária. Além do elevado conteúdo de calorias às custas de carboidratos e gorduras não saudáveis, eles contêm sal e/ou inúmeros aditivos químicos, o que os torna atraentes e hiperpalatáveis, propiciando o consumo em excesso e sem atenção. Nesse sentido, a propagação das informações contidas nos Guias Alimentares que remetem ao consumo prioritário de alimentos *in natura* ou minimamente processados e enfatizam que se evitem os alimentos ultraprocessados, aliado à proposta da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que aprovou em outubro de 2020 um modelo de rótulo para alimentos processados e ultraprocessados contendo um selo de advertência informando excesso de sal, açúcar e gorduras saturadas, são medidas de apoio essenciais para o sucesso no enfrentamento ao cenário atual.

Crescem, também, as evidências em relação aos aspectos epigenéticos em fases precoces da vida, como a vida intrauterina e os dois primeiros anos de vida, que podem definir a trajetória de saúde ou de doenças como a obesidade. Portanto, atualmente, em face aos novos conhecimentos, a atuação ex-

clusiva da equipe de saúde na prevenção/tratamento da obesidade infantil com foco na orientação nutricional, combate ao sedentarismo e no incentivo à prática regular de atividade física não são suficientes. Mudanças nos padrões de alimentação e atividade física são frequentemente o resultado de mudanças ambientais e sociais associadas ao desenvolvimento e à falta de políticas de apoio em setores como saúde, agricultura, transporte, planejamento urbano, meio ambiente, processamento de alimentos, distribuição, *marketing* e educação. Medidas intersectoriais combinadas e no âmbito da saúde pública são prementes e devem levar em conta os aspectos mencionados na prevenção e no combate à obesidade.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. World Obesity Federation. Atlas of Childhood Obesity. [cited 2021 Jul 31]. Available from: <https://data.worldobesity.org/publications/11996-Childhood-Obesity-Atlas-Report-ART-V2.pdf>
2. Woolford SJ, Sidell M, Li X, et al. Changes in body mass index among children and adolescents during the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2021;326:1434-6.
3. Jia P. Obesogenic environment and childhood obesity. *Obes Rev*. 2021;22(S1):e13158.
4. Parasin N, Amnuaylojaroen T, Saokaew S. Effect of air pollution on obesity in children: a systematic review and meta-analysis. *Children*. 2021;8:327.
5. Luo YN, Huang WZ, Liu XX, Markevych I, Bloom MS, Zhao T, et al. Greenspace with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies up to 2020. *Obes Rev*. 2020;21:e13078.
6. de Bont J, Márquez S, Fernández-Barrés S, Warembourg C, Koch S, Persavento C, et al. Urban environment and obesity and weight-related behaviours in primary school children. *Environ Int*. 2021;155:106700.
7. Ministério da Saúde do Brasil. Guia de Atividade Física para a População Brasileira. Brasília - Distrito Federal, 2021: 50p. [Cited 2021 Sep 5]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_atividade_fisica_populacao_brasileira_material_suplementar.pdf
8. Danielli S, Coffey T, Ashrafian H, Darzi A. Systematic review into city interventions to address obesity. *EClinicalMedicine*. 2021;32:100710.
9. Hanson MA, Cooper C, Aihie Sayer A, Eendebak RJ, Clough GF, Beard JR. Developmental aspects of a life course approach to healthy ageing. *J Physiol*. 2016;594:2147-60.
10. Fernandez-Twinn DS, Hjort L, Novakovic B, Ozanne SE, Saffery R. Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62:1789-801.
11. Huypens P, Sass S, Wu M, Dyckhoff D, Tschöp M, Theis F, et al. Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nat Genet*. 2016;48:497-9.
12. Bleker LS, de Rooij SR, Painter RC, Ravelli AC, Roseboom TJ. Cohort profile: the Dutch famine birth cohort (DFBC)- a prospective birth cohort study in the Netherlands. *BMJ Open*. 2021;11:e042078.
13. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:17046-9.

14. Poston L, Bell R, Briley AL, Godfrey KM, Nelson SM, Oteng-Ntim E, et al. Improving pregnancy outcome in obese women: the UK Pregnancies Better Eating and Activity randomised controlled Trial. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2017. PMID: 28671801.
15. Patel N, Godfrey KM, Pasupathy D, Levin J, Flynn AC, Hayes L, et al. Infant adiposity following a randomised controlled trial of a behavioural intervention in obese pregnancy. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41:1018-26.
16. Antoun E, Kitaba NT, Titcombe P, Dalrymple KV, Garratt ES, Barton SJ, et al. Maternal dysglycaemia, changes in the infant's epigenome modified with a diet and physical activity intervention in pregnancy: Secondary analysis of a randomised control trial. *PLoS Med*. 2020;17:e1003229.
17. Hilario-Christensen S, Grenov B, Larnkjær A, Mølgaard C, Michaelsen KF. Early nutrition and its effect on growth, body composition and later obesity. *World Rev Nutr Diet*. 2021;123:122-35.
18. Robinson N, Brown H, Antoun E, Godfrey KM, Hanson MA, Lillycrop KA, et al. Childhood DNA methylation as a marker of early life rapid weight gain and subsequent overweight. *Clin Epigenetics*. 2021;13:8.
19. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387:475-90.
20. Melnik BC, Stremmel W, Weiskirchen R, John SM, Schmitz G. Exosome-derived microRNAs of human milk and their effects on infant health and development. *Biomolecules*. 2021;11:851.
21. Smyczynska U, Bartłomiejczyk MA, Stanczak MM, Sztromwasser P, Wesolowska A, Barbarska O, et al. Impact of processing method on donated human breast milk microRNA content. *PLoS One*. 2020;15:e0236126.
22. Shah KB, Chernausk SD, Garman LD, Pezant NP, Plows JF, Khrouf HK, et al. Human milk exosomal microRNA: associations with maternal overweight/obesity and infant body composition at 1 month of life. *Nutrients*. 2021;13:1091.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - 2. ed., 1. reimpr. - Brasília : Ministério da Saúde; 2014.
24. Onita BM, Azeredo CM, Jaime PC, Levy RB, Rauber F. Eating context and its association with ultra-processed food consumption by British children. *Appetite*. 2021;157:105007.
25. Neri D, Martinez-Steele E, Monteiro CA, Levy RB. Consumption of ultra-processed foods and its association with added sugar content in the diets of US children, NHANES 2009-2014. *Pediatr Obes*. 2019;14:e12563.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Guia alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde. - Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
27. Chang K, Khandpur N, Neri D, Touvier M, Huybrechts I, Millett C, et al. Association between childhood consumption of ultra-processed food and adiposity trajectories in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Birth Cohort. *JAMA Pediatr*. 2021;175:e211573.
28. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: the endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36:E1-150.
29. González-Casanova JE, Pertuz-Cruz SL, Caicedo-Ortega NH, Rojas-Gomez DM. Adipogenesis regulation and endocrine disruptors: emerging insights in obesity. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7453786.
30. Heindel JJ, Blumberg B. Environmental obesogens: mechanisms and controversies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019;59:89-106.
31. Kim JT, Lee HK. Childhood obesity and endocrine disrupting chemicals. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22:219-25.
32. Ribeiro CM, Beserra BT, Silva NG, Lima CL, Rocha PR, Coelho MS, et al. Exposure to endocrine-disrupting chemicals and anthropometric measures of obesity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10:e033509.
33. Ren XM, Kuo Y, Blumberg B. Agrochemicals and obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;515:110926.
34. Lobstein T, Brownell KD. Endocrine-disrupting chemicals and obesity risk: A review of recommendations for obesity prevention policies. *Obesity Reviews*. 2021;1-10.
35. Lam TM, Vaartjes I, Grobbee DE, Karsenberg D, Lakerveld J. Associations between the built environment and obesity: an umbrella review. *Int J Health Geogr*. 2021;20:7.
36. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U, et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 2012;380:247-57.
37. Bassett DR, John D, Conger SA, Fitzhugh EC, Coe DP. Trends in physical activity and sedentary behaviors of United States youth. *J Phys Act Health*. 2015;12:1102-11.
38. Riazi NA, Wunderlich K, Gierc M, Brussoni M, Moore SA, Tremblay MS, et al. "You can't go to the park, you can't go here, you can't go there": Exploring parental experiences of COVID-19 and its impact on their children's movement behaviours. *Children (Basel)*. 2021;8:219.
39. Lambert A, Vlaar J, Herrington S, Brussoni M. What is the relationship between the neighbourhood built environment and time spent in outdoor play? A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:3840.
40. Gray C, Gibbons R, Larouche R, Sandseter EB, Bienenstock A, Brussoni M, et al. What is the relationship between outdoor time and physical activity, sedentary behaviour, and physical fitness in children? A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12:6455-74.
41. Podnar H, Jurić P, Karuc J, Saez M, Barceló MA, Radman I, et al. Comparative effectiveness of school-based interventions targeting physical activity, physical fitness or sedentary behaviour on obesity prevention in 6- to 12-year-old children: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2021;22:e13160.
42. Jacob CM, Hardy-Johnson PL, Inskip HM, Morris T, Parsons CM, Barrett M, et al. A systematic review and meta-analysis of school-based interventions with health education to reduce body mass index in adolescents aged 10 to 19 years. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2021;18:1.
43. Oosterhoff M, Joore M, Ferreira I. The effects of school-based lifestyle interventions on body mass index and blood pressure: a multivariate multilevel meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2016;17:1131-53.
44. Martin A, Booth JN, Laird Y, Sproule J, Reilly JJ, Saunders DH. Physical activity, diet and other behavioural interventions for improving cognition and school achievement in children and adolescents with obesity or overweight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD009728.
45. Sociedade Brasileira de Pediatria. Grupo de Trabalho em Saúde e Natureza. Benefícios da Natureza no Desenvolvimento de Crianças e Adolescentes. Publicação eletrônica 2019. 28p. [Cited 2021 Sep 5]. Available from: Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/manual_orientacao_sbp_cen1.pdf
46. Wijndaele K, White T, Andersen LB, Bugge A, Kolle E, Northstone K, et al. Substituting prolonged sedentary time and cardiovascular risk in children and youth: a meta-analysis within the International Children's Accelerometry database (ICAD). *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019;16:96.
47. van Son J, Koekkoek LL, La Fleur SE, Serlie MJ, Nieuwdorp M. The role of the gut microbiota in the gut-brain axis in obesity:

- mechanisms and future implications. *Int J Mol Sci.* 2021;22:2993.
48. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature.* 2018;562:583-8.
 49. Lee CJ, Sears CL, Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1461:37-52.
 50. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science.* 2016; 352:560-4.
 51. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature.* 2007;449:804-10.
 52. Human Microbiome Jumpstart Reference Strains Consortium, Nelson KE, Weinstock GM, Highlander SK, Worley KC, Creasy HH, et al. A catalog of reference genomes from the human microbiome. *Science.* 2010;328:994-9.
 53. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. A review on gut microbiota: a central factor in the pathophysiology of obesity. *Lipids Health Dis.* 2021;20:65.
 54. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500:541-6.
 55. Grüner N, Mattner J. Bile acids and microbiota: multifaceted and versatile regulators of the liver-gut Axis. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1397.



ARTIGO DE REVISÃO

Mudanças climáticas, poluição do ar e doenças alérgicas na infância e adolescência[☆]

Marilyn Urrutia-Pereira ^a, Guillermo Guidos-Fogelbach ^b, Dirceu Solé ^{c,*}

^a Universidade Federal do Pampa, Departamento de Medicina, Pampa, RS, Brazil

^b Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Postgraduate Department, Cidade do México, México

^c Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Pediatria, Divisão de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, São Paulo, SP, Brazil

Recebido em 25 de agosto de 2021; aceito em 8 de outubro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Alterações Climáticas;
Asma;
Crianças;
Doenças alérgicas;
Infecções respiratórias;
Poluição do ar

Resumo

Objetivo: Analisar os impactos das mudanças climáticas no desenvolvimento dos sistemas respiratório e imunológico imaturos em crianças.

Fonte de dados: Foi realizada uma revisão não sistemática de artigos em inglês, espanhol e português publicados nos últimos cinco anos em bases de dados como PubMed, EMBASE e SciELO. Os termos usados foram *air pollution* OR *climate changes* OR *smoke* AND *children* OR *health*.

Síntese dos dados: O aumento da prevalência de algumas doenças, como as alérgicas, é atribuído às interações entre o potencial genético e o meio ambiente. No entanto, o crescimento desordenado combinado com o manejo inadequado de resíduos tem causado problemas para o planeta, como ondas de calor, secas, incêndios florestais, aumento de tempestades e inundações, interferência em plantações de alimentos e seus valores nutricionais, mudanças no padrão de doenças infecciosas e poluição do ar resultantes do uso contínuo de combustíveis fósseis. As crianças, seres ainda em desenvolvimento com sistemas respiratório e imunológico imaturos, são as primeiras vítimas da crise climática.

Conclusões: Foi demonstrado que a exposição pré e pós-natal aos poluentes ambientais poderá acelerar ou piorar a morbidade e mortalidade de muitas condições de saúde, incluindo doenças alérgicas. Os poluentes do ar ambiente alteram a microbiota, interferem na resposta imunológica e atuam diretamente na pele e no epitélio respiratório, o que facilita a penetração de alérgenos. Compreender como a saúde e o bem-estar das crianças e adolescentes são afetados pelas mudanças climáticas é uma questão urgente.

2255-5536/© 2021 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. 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.2021.10.005>

[☆] Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: sole.dirceu@gmail.com (D. Solé).

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

Introdução

As mudanças climáticas são uma das principais preocupações da humanidade em razão dos impactos sociais, econômicos e

na saúde da população.¹ Embora a qualidade do ar tenha melhorado em muitas regiões nas últimas décadas, os níveis de certos poluentes atmosféricos ainda excedem aqueles estabelecidos pelas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) na maioria dos países, com 90% das pessoas no planeta respirando ar poluído.²

Há evidências que indicam o aumento na prevalência de algumas doenças, como as alérgicas, o que é atribuído a interações entre o potencial genético e o meio ambiente. Esta revisão teve como objetivo avaliar a relação entre a exposição às mudanças climáticas e a poluição no desenvolvimento e/ou agravamento de doenças alérgicas em crianças e adolescentes.

As mudanças climáticas e a poluição do ar estão intimamente relacionadas. A queima de combustíveis fósseis é o principal fator contribuinte para a poluição do ar. As atividades humanas e a dependência de combustíveis fósseis levaram ao aumento das concentrações de emissões de gases de efeito estufa naturais e antropogênicos. As mudanças climáticas reúnem ondas de calor e secas, que facilitam os incêndios florestais, aumento da intensidade de tempestades e inundações, afetando lavouras e a qualidade dos alimentos, causando mudanças no padrão de doenças infecciosas e poluição do ar pelo uso contínuo de combustíveis fósseis. Essas mudanças podem induzir estresse, problemas mentais, doenças transmitidas por alimentos, água ou vetores, doenças respiratórias, desnutrição, doenças causadas pelo calor excessivo, pobreza e deslocamento de populações.^{2,3}

As crianças, seres ainda em estágio de desenvolvimento, com sistemas respiratório, imunológico e outros sistemas imaturos, são as principais vítimas da crise climática.³ Durante a estação mais quente, elas geralmente ficam expostas a temperaturas mais altas por mais tempo quando brincam ao ar livre e, como são menos capazes de manter a temperatura interna ideal, correm o risco de sofrer estresse térmico. Assim, é urgente compreender como a saúde e o bem-estar das crianças e adolescentes podem ser afetados pelas mudanças climáticas.⁴

É impossível prever o impacto das mudanças climáticas nas gerações futuras. Entretanto, os vários resultados adversos à saúde decorrentes da exposição pré e pós-natal provavelmente terão um efeito combinado que irá acelerar ou agravar a morbidade e a mortalidade de muitas condições de saúde, incluindo doenças alérgicas.⁵

Poluentes ambientais

Os poluentes atmosféricos podem ser classificados como primários ou secundários. Poluentes primários são emitidos diretamente pelas fontes, como CO, SO₂ e material particulado (MP), enquanto poluentes secundários se formam na atmosfera em decorrência de reações químicas e físicas (O₃, NO₂, sulfatos e partículas ultrafinas).⁶ Eles podem ser classificados como gasosos ou MP, dependendo de sua composição. O₃, óxidos de nitrogênio (NO_x), CO, CO₂, compostos orgânicos voláteis (COV), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP) e metais pesados estão entre os compostos gasosos.⁶

O MP (partículas sólidas e líquidas) pode ser subdividido levando-se em consideração seu diâmetro aerodinâmico em: MP₁₀ (< 10 µm), MP_{2,5} (< 2,5 µm) e MP_{0,1} (partículas ultrafinas); < 0,1 µm).⁵ Os compostos gasosos do MP afetam negativamente as vias aéreas e têm um impacto significativo no sistema respiratório⁶ (tabela 1).

Nas últimas décadas muitos países desenvolveram projetos para reduzir a emissão de poluentes na atmosfera; muitos deles

não foram cumpridos ou estão em estágios iniciais de implementação, como no caso dos países em desenvolvimento que ainda precisam da industrialização para crescer e estão vendo os níveis de poluição atmosférica aumentarem. Dessa maneira, 80% dos indivíduos que vivem em áreas urbanas estão expostos a níveis de poluição do ar que excedem as diretrizes da OMS.⁷ A tabela 2 mostra os padrões de qualidade do ar no Brasil, de acordo com o Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) - 2018.⁸

Poluentes domésticos

Os principais poluentes dentro das casas são aqueles liberados pela queima de combustíveis sólidos (CS) e pela fumaça do tabaco. Acredita-se que entre 2,5 a 3 bilhões de pessoas no mundo (cerca de 50% da população mundial) e até 90% das famílias que vivem em áreas rurais utilizam CS para cozinhar, aquecer e iluminar suas casas.⁹

A queima de CS (biomassa e carvão) para aquecimento e cozinhar é considerada a principal fonte de poluição interna do ar em áreas rurais, uma prática comum dada a falta de fontes de energia modernas. A queima ineficiente e incompleta de CS utilizando métodos tradicionais (fogões e lareiras em ambientes sem ventilação adequada) leva a níveis mais elevados de vários poluentes: HAP, metais pesados, COV, carbono negro, MP, SO₂, CO e NO.¹⁰ A combustão incompleta de CS é uma das fontes primárias de MP intradomiciliar, liberando principalmente partículas finas e ultrafinas (<1 mm de diâmetro).¹⁰

Os componentes básicos da maioria dos cigarros são tabaco, aditivos químicos, filtro e embalagens de papel. Os fumantes são expostos a uma mistura tóxica de mais de 7.000 produtos químicos e mais de 60 compostos cancerígenos conhecidos quando inalam a fumaça do cigarro (tabela 3), e a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos listou 93 deles.¹¹

Além dos compostos encontrados nas folhas do tabaco, aditivos industriais artificiais também são incorporados para dar sabor, reduzir a irritação que a fumaça causa no trato respiratório e potencializar os efeitos da nicotina. A nicotina é considerada um estimulante, pois excita muitas células cerebrais. Não é tão prejudicial quanto o alcatrão e o CO, mas causa dependência. A quantidade de nicotina varia dependendo do cigarro, mas a quantidade que o fumante inala é o que importa. Fumar um cigarro resulta na absorção de 1 a 2 mg de nicotina, o que se reflete nas concentrações plasmáticas arteriais médias de cerca de 0,03 mg/L (30 ng/mL).¹¹

Impactos na saúde

Os poluentes atmosféricos exercem sua ação mais nociva no sistema respiratório após a inalação. Ambos os componentes gasosos (O₃, COV, CO e NO_x) e o MP são estímulos inflamatórios bem estabelecidos para a mucosa do trato respiratório. Dependendo do diâmetro aerodinâmico do MP, sua ação pode ocorrer em diferentes pontos do trato respiratório: o MP₁₀ deposita-se na cavidade nasal e nas vias aéreas centrais.

A exposição a poluentes atmosféricos pode aumentar a resposta imune adaptativa de linfócitos T helper tipo 2 (Th₂) e Th₁₇, como na asma, e interromper a resposta imune antiviral.¹²

Tabela 1 Poluentes atmosféricos comuns, fontes e efeitos na saúde^{5,6}

Poluente	Fonte	Ação prejudicial
<i>Material particulado</i>		
MP	Queima de combustível; (veículos motorizados, embarcações marítimas, aeronaves, aquecimento doméstico, produção de energia, qualquer outra queima industrial – incineração de resíduos, fogões a lenha e lareiras) pólen e outros bioaerossóis; viajar em estradas de terra (principalmente partículas grossas); poeira dispersa pelo vento (principalmente partículas grossas); abrasão da superfície do pneu (principalmente partículas grossas); trabalho de construção (principalmente partículas grossas); formação secundária por reações químicas de partículas finas	MP ₁ – Traqueia, brônquios, bronquíolos MP _{2,5} – alvéolos MP _{0,1} – Alvéolos, tecido pulmonar, sangue Reduz a atividade mucociliar emacrófagos alveolares Irritação das vias aéreas superiores Estresse oxidativo e pulmonare inflamação sistêmica, remodelação Doença obstrutiva pulmonar crônica, Pode ser carcinogênico
<i>Gasoso</i>		
Ozônio (O ₃)	Não emitido diretamente de recursos humanos; surge de reações químicas de compostos orgânicos voláteis na presença atmosférica da luz solar	Traqueia, brônquios, bronquíolos e alvéolos Oxidante fotoquímico altamente irritante Exposição prolongada lesão, inflamação e hiper-reatividade
Dióxido de nitrogênio (NO ₂)	Estações geradoras de eletricidade térmica; exaustão de veículos motorizados; outros meios de transporte (aviões, ferrovias, marítimo); equipamento de repavimentação de gelo, empilhadeiras movidas a propano; fogões a gás; formação secundária por reações químicas	Traqueia, brônquios, bronquíolos e alvéolos Irritante Afeta a mucosa, hiper-reatividade e maior suscetibilidade a infecções
Dióxido de enxofre (SO ₂)	Queima de combustíveis contendo enxofre (diesel); transporte (que queima óleo combustível residual); processo de sinterização utilizado na fundição de metal em pó	Traqueia, brônquios, bronquíolos e alvéolos Irritante Afeta a mucosa, hiper-reatividade e maior suscetibilidade a infecções
Monóxido de carbono (CO)	Veículo motorizado(especialmente durante o tempo frio, em garagens, e em túneis); sistemas de aquecimento doméstico; fornos de aquecimento com mau funcionamento ou mal ventilados; fogões a lenha; equipamento de repavimentação de gelo	Alvéolos, corrente sanguínea Hipóxia celular cefaleia associado a morte fetal
<i>Particulado e gasoso</i>		
Toxinas do ar (benzeno, cloreto de vinil, formaldeído, mercúrio, arsênico)	Combustão de combustível fóssil (veículos motorizados); produtos de processo industrial/atividades de consumo (lavagem a seco)	

Material particulado (MP)

O papel do MP na compreensão do dano às células epiteliais respiratórias ocorre por meio de um reconhecimento do padrão de Toll-like receptor (TLR) 4e/ou ativação do TLR2 pela via de sinalização do fator nuclear kappa B (NF-KB)” e inflamassoma NLRP3, resultando na produção induzida de mediadores pró-inflamatórios - interleucina (IL)-1a, IL-6, CXCL8 e fator estimulador de colônia (GM-CSF).^{6,12} Os MP_{10,s} e MP_{2,5,s} levam à ativação do inflamassoma NLRP3 por meioda produção de substâncias reativas de oxigênio (ROS, do inglês *reactive oxygen substances*) e, conseqüentemente, macrófagos, neutrófilos e células dendríticas alveolares.^{6,12} Uma vez processados pelas células dendríticas, os antígenos serão introduzidos nos linfócitos T e,

dependendo das moléculas coestimulatórias liberadas pelas células dendríticas, uma resposta imune do tipo Th₁ ou Th₂ será estabelecida. Portanto, em resumo, o MP causará inflamação das vias aéreas (fig. 1).¹²

Além disso, a exposição a material particulado fino (MP_{2,5}) foi associada à metilação alterada da maioria dos sítios de CpG para os importantes genes imunorreguladores *FOXP3*, *IL-4*, *IL-10* e *IFNγ*, com sua desregulação mostrando alto potencial para causar perda de integridade da barreira epitelial, dano ao DNA, estresse oxidativo, dano mitocondrial, alterações associadas à fibrose pulmonar.^{13,14} A exposição ao MP, mesmo subcrônica, em camundongos, leva a alterações no pulmão e no microbioma intestinal (disbiose), causando danos aos pulmões e intestino,

Tabela 2 Padrões de qualidade do ar no Brasil de acordo com o Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) - 20188

Poluente do ar	Período de referência	Padrões de referência de qualidade do ar				
		Intermediários			Final	
		IP-1 mg/m ³	IP-2 mg/m ³	IP-3 mg/m ³	FP mg/m ³	ppm
MP ₁₀	24 horas	120	100	75	50	-
	Anual ^a	40	35	30	20	-
MP _{2,5}	24 horas	60	50	37	25	-
	Anual ^a	20	17	15	10	-
SO ₂	24 horas	125	50	30	20	-
	Anual ^a	40	30	20	-	-
NO ₂	1hour ^b	260	240	220	200	-
	Anual ^a	60	50	45	40	-
O ₃	8 horas ^c	140	130	120	100	-
Fumaça	24 horas	120	100	75	50	-
	Anual ^a	40	35	30	20	-
CO	8 horas ^c	-	-	-	-	9
PTS	24 horas	-	-	-	240	-
	Anual ^d	-	-	-	80	-
Pb ^e	Anual ^a	-	-	-	0,5	-

ppm, parte por milhão; MP₁₀, material particulado com diâmetro inferior a 10 µm; MP_{2,5}, material particulado com diâmetro inferior a 2,5 µm; SO₂, dióxido de enxofre; NO₂, dióxido de nitrogênio; O₃, ozônio; CO, monóxido de carbono; PTS, partículas totais em suspensão; Pb, chumbo.

^a Média aritmética anual.

^b Média horária.

^c Média móvel máxima obtida no dia.

^d Média geométrica anual.

^e Medido em PTS.

e a inflamação sistêmica afeta o desenvolvimento de doenças alérgicas ao longo da vida.¹³⁻¹⁶

A ação direta da exposição ao O₃ no epitélio respiratório induz a liberação de citocinas e metabólitos do ácido araquidônico, os leucotrienos formados a partir da atividade da ciclooxigenase e da lipooxigenase, prejudicando a depuração mucociliar e aumentando a produção de radicais livres.¹⁷

Mudanças climáticas e o microbioma

As mudanças climáticas e a poluição do ar ambiente também determinam alterações na microbiota ambiental, que por sua vez se reflete na colonização da criança e, conseqüentemente, em sua microbiota: cutânea, respiratória, intestinal, entre ou-

tras.¹⁸ Essa disbiose pode ser seguida por mudanças significativas no sistema imunológico da criança, como expressões alteradas de TLR, função alterada das células T, respostas antivirais alteradas e sensibilização alérgica alterada.¹⁸ Acredita-se que muitas dessas alterações sejam decorrentes de alterações epigenéticas, adquiridas no útero e transmitidas à prole subsequente, e pela co-exposição a estímulos alergênicos e não alergênicos. A microbiota das vias aéreas tem efeitos agudos e de longo prazo na saúde respiratória, enquanto a microbiota intestinal influencia a saúde das vias aéreas indiretamente por meio do eixo intestino-pulmão.¹⁸

O trato gastrointestinal também pode estar envolvido com a poluição do ar, assim como os tratos respiratório e cardiovascular, embora haja controvérsia entre os pesquisadores. Estudos experimentais com animais que receberam altas doses de MP urbano por gavagem mostraram aumento da permeabilidade intestinal em decorrência da perda de junções estreitas entre enterócitos, aumento da expressão de IL-6 e apoptose de células epiteliais do cólon. A exposição prolongada ao MP₁₀, além das alterações anteriores, determinou alterações na microbiota intestinal e na homeostase dos ácidos graxos. Além disso, os HAPs, componentes dos poluentes atmosféricos, podem interferir de maneira significativa no equilíbrio entre os ligantes do receptor aril-hidrocarboneto (AhR, do inglês *aryl hydrocarbon receptor*) derivados de bactérias comensais no trato gastrointestinal e de células Th regulatórias e Th17 epiteliais,¹² uma etapa crítica para o início de doença inflamatória intestinal e alergia alimentar.¹⁹

A ação dos poluentes sobre as células do sistema imunológico compromete os mecanismos de tolerância imunológica e os mecanismos de defesa antivirais e antibacterianos, tornando mais frequentes as infecções por agentes respiratórios¹² (tabela 4).

Tabela 3 Principais produtos químicos e compostos químicos identificados como nocivos e constituintes potencialmente nocivos em produtos de tabaco e fumaça de tabaco¹¹

Constituintes	
Monóxido de carbono	Arsênico
Cianeto de hidrogênio	Níquel
Benzeno	Benzopireno
Formaldeído	Cádmio
Nicotina	Resíduos de pesticidas
Fenol	Acetona
Hidrocarbonetos policíclicos (HAP)	Naftaleno
Nitrosaminas específicas do tabaco (TSNA, <i>Tobacco-specific nitrosamines</i>)	Fósforo P4 / P6

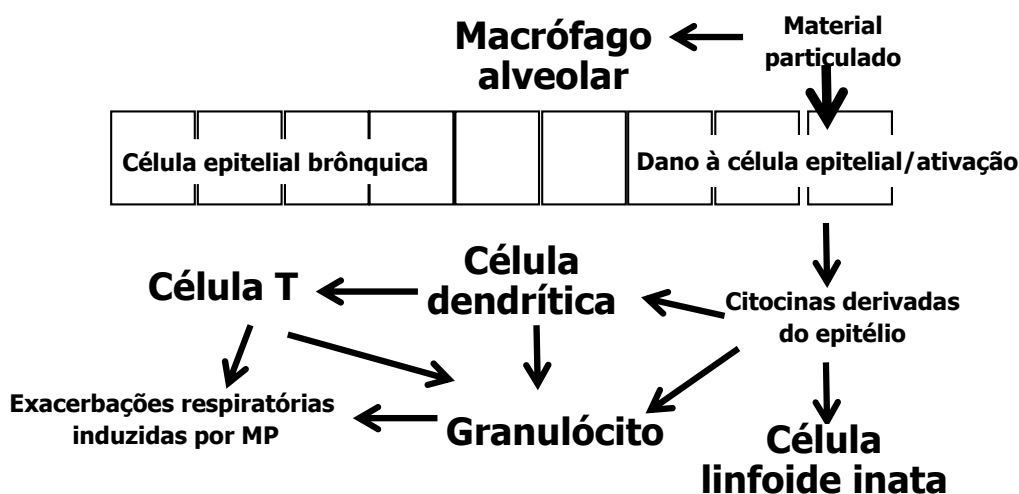


Figura 1 Interação entre material particulado e células do sistema imunológico envolvidas na homeostase do trato respiratório - Adaptado de Glencross et al., 2020.¹²

Poluição do ar e doenças respiratórias ou alérgicas

Asma

A predisposição genética combinada com a exposição ambiental a substâncias inaladas que afetam as vias aéreas é o maior fator de risco para o desenvolvimento de asma. Nos últimos anos, evidências epidemiológicas robustas mostraram que a poluição do ar não afeta apenas os pacientes com asma preexistente, mas também pode ser um fator causador para iniciá-la.²⁰ Além disso, um determinado indivíduo, submetido ao conjunto de todas as exposições ao ambiente externo desde a concepção, sofrerá as consequências dessas exposições a nível celular e orgânico.²¹

Exposição pré-natal

Os impactos da exposição à poluição do ar durante o período pré-natal podem afetar a organogênese e o desenvolvimento dos órgãos (ou seja, os pulmões), o que pode levar a complicações em longo prazo, afetando a saúde respiratória de diferentes formas.²²

Estudos recentes mostraram o acúmulo de carbono negro no lado fetal da placenta, sugerindo que partículas ambientais po-

dem ser transportadas para o feto e representam um mecanismo potencial que pode explicar os efeitos prejudiciais da poluição à saúde desde o início da vida.²³

A exposição durante a gravidez (24 a 36 semanas) a 2 µg/m³ ou mais que PM_{2,5} durante a fase sacular de crescimento pulmonar foi associada a um risco 1,29 vezes maior de asma (IC 95%: 1,06-1,58), asma atual (RR: 1,27; IC 95%: 1,04-1,54), mas não sibilância atual.^{24,25} O dano ao desenvolvimento pulmonar também contribui para a mortalidade infantil.²²⁻²⁶

A exposição ao MP10 decorrente do tráfego intenso nas estradas, durante a gravidez, foi associada a reduções significativas na função pulmonar.²³ A exposição materna ao NO₂ relacionado ao tráfego, especialmente no primeiro trimestre da gravidez, foi associada a um risco aumentado de desenvolver asma, rinite e eczema em crianças.²⁷

Os componentes da fumaça do cigarro são potencialmente tóxicos para o feto em desenvolvimento, incluindo chumbo, nicotina, cotinina, cianeto, cádmio, mercúrio, CO e HAP. O CO reduz o suprimento de O₂ do feto, levando à hipóxia, pois se liga à hemoglobina com afinidade 200 vezes maior que o O₂ e dificulta a liberação do O₂ para as células. A hipóxia crônica leve do tecido fetal pode persistir por 5 a 6 horas após a mãe parar de fumar.²⁸

Uma metanálise recente avaliou os efeitos deletérios da exposição à fumaça do tabaco durante a gravidez, associados a

Tabela 4 Mudanças na tolerância imunológica e na resposta antimicrobiana decorrente da poluição do ar¹²

Desregulação da tolerância imunológica	Desregulação da imunidade antimicrobiana e antiviral
Estimula células epiteliais e macrófagos a produzir citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas que atraem leucócitos	Aumento do número de macrófagos com diminuição da capacidade fagocítica
A ação adjuvante do MP aumenta a maturação das células apresentadoras de antígenos e sua expressão de antígenos	NO ₂ aumenta a expressão epitelial de ICAM-1 (receptor de vírus respiratório)
Supressão da resposta de células T regulatórias por citocinas pró-inflamatórias (como IL-6)	Desregulação da produção de IFN-γ por células T
Oxidação de proteínas levando à formação de neoantígenos	Desenvolvimento de um ambiente inflamatório padrão Th2, inadequado para infecção microbiana das vias aéreas

MP, material particulado; NO₂, dióxido de nitrogênio; ICAM-1, molécula de adesão intercelular 1; IL-6, interleucina 6; IFN-γ, interferon-gama.

efeitos prejudiciais no feto e no recém-nascido nos primeiros dois anos de vida.²⁹ Em relação ao sistema respiratório, a exposição durante a gravidez e a exposição passiva após o nascimento foram associadas a maior risco de sibilância em crianças menores de 2 anos, maior frequência de infecções do trato respiratório em crianças menores de 2 anos (incluindo bronquiolite, pneumonia, bronquite, tuberculose pulmonar, otite média) e aumento do risco de desenvolver asma.²⁹ Acredita-se que, a nível epigenético, a exposição à fumaça do tabaco durante a gravidez possa alterar a metilação do DNA e a expressão do RNA mensageiro no tecido da placenta, o que pode determinar alterações na expressão de genes que afetam o desenvolvimento das condições de saúde na prole.³⁰

Exposição no início da vida

A exposição ao MP tem sido associada à função pulmonar prejudicada em crianças, documentada pela diminuição nas taxas de pico de fluxo expiratório e volume expiratório forçado no primeiro segundo, especialmente em crianças asmáticas, e clinicamente externalizado pelo aumento no número de exacerbações, visitas à unidade de pronto atendimento, hospitalizações e mortes infantis.^{31,32}

A exposição ao MP₁₀ e NO₂ foi associada à redução da inflamação eosinofílica e neutrofílica da mucosa respiratória em crianças sem sibilância. Por outro lado, a exposição prolongada ao MP10 foi associada à inflamação eosinofílica em crianças com sibilância, sugerindo que ela possa contribuir para o desenvolvimento da asma e de inflamação e promover a remodelação das vias aéreas.³³

A exposição passiva à fumaça do tabaco ou dispositivos liberadores de nicotina foi associada a um risco aumentado de sibilância e asma em crianças.²⁹

Poluição e sensibilização alérgica

O aumento do aquecimento global relacionado às mudanças climáticas está associado a mudanças nas estações do pólen, tornando-as mais longas.³⁴ Evidências científicas mostram que os componentes da poluição atmosférica também podem interagir com alérgenos transportados pelo ar e aumentar o risco de sensibilização atópica e exacerbação dos sintomas em indivíduos sensibilizados. Foi demonstrado que MP, O₃, CO₂, partículas de exaustão diesel, SO₄ e NO_x propiciam a liberação de mediadores pró-inflamatórios que podem acelerar a sensibilização mediada por IgE e a alergia de indivíduos suscetíveis. Além disso, foi demonstrado que a poluição do ar aumenta a alergenicidade do pólen.^{35,36}

Embora os ácaros da poeira doméstica (APDs) e esporos de fungos sejam fontes importantes de alérgenos que induzem asma e rinite, eles são muito sensíveis às modificações do microambiente. Portanto, mudanças globais ou regionais na temperatura, umidade, poluição do ar ou outras condições ambientais podem modificar o crescimento, a sobrevivência e a produção de alérgenos naturais de APDs e fungos.³⁷ Consequentemente, a sensibilização a APDs e fungos aumentou em algumas regiões do mundo, especialmente nas áreas subtropicais e tropicais.^{38,39} Os efeitos sinérgicos entre calor extremo e aeroalérgenos intensificam o efeito tóxico dos poluentes atmosféricos, o que por sua vez aumenta a alergenicidade de aeroalérgenos.³⁹

Rinossinusite alérgica

A poluição do ar ambiente tem sido uma das causas apontadas pelo aumento da prevalência de rinossinusite alérgica (RA). Os estudos de Norbäck et al. indicam que a exposição pré-natal a altos níveis de NO₂ está associada ao aumento da prevalência de RA na prole.⁴⁰

A exposição pré e pós-natal a níveis elevados de NO₂ e MP₁₀ foi associada a um aumento da prevalência de rinite e uma menor frequência de remissão de sibilância. Ter mofo, umidade e baratas em casa foi associado a um aumento na prevalência de sibilância, e cozinhar com gás foi associado a um aumento no aparecimento de rinite.⁴⁰

A exposição a alérgenos internos e externos é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de RA, e formas mais graves, especialmente à exposição interna.¹⁷ Por outro lado, a exposição à poluição do ar relacionada ao tráfego (TRAP, do inglês *traffic-related air pollution*), por induzir estresse oxidativo e afetar o eixo das células epiteliais das células T dendríticas em direção a uma resposta imune Th2, justifica a relação entre esses tipos de exposição e o desenvolvimento de RA.⁴¹

Dermatite atópica

A pele humana atua como um escudo biológico protetor contra produtos químicos pró-oxidantes e poluentes atmosféricos. Como o maior órgão do corpo, está constantemente exposto a compostos do ambiente circundante. As evidências relacionam a exposição a diversos fatores ambientais, seja em altas concentrações ou por um longo tempo, como radiação ultravioleta (UV), poluentes do ar ambiente (HAP, COV, MP, metais pesados, gases poluentes [CO, NO_x, SO₂, O₃]) e poluentes do ar ambiente interno (consumo de combustíveis sólidos, fumaça de tabaco), à perda da função de barreira exercida pela pele.^{42,43}

Danos à barreira da pele também parecem estar intimamente relacionados ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), indução de estresse oxidativo, ativação do AhR e citocinas inflamatórias, associados ao envelhecimento extrínseco precoce e aumento da incidência de psoríase, acne, dermatite atópica e câncer de pele.^{42,43} Os COV foram associados a uma prevalência mais alta de dermatite atópica.⁴³

O mecanismo pelo qual a poluição do ar contribui para o desenvolvimento e exacerbação da dermatite atópica ainda é desconhecido. Um estudo experimental em ratos com dermatite atópica documentou uma exacerbação da condição dermatológica quando expostos a ovalbumina e MP₁₀. Houve um aumento nos escores de gravidade clínica, perda de água transepitelial e espessura epidérmica em comparação ao grupo sem intervenção. Vários genes associados à inflamação cutânea foram detectados para regulação. De acordo com os autores, o MP10 induziu/agravou a inflamação cutânea em decorrência de expressão diferencial de genes que controlam a integridade da barreira cutânea e a resposta imune.⁴⁴

Alergia ocular

Embora o sistema respiratório seja o principal afetado pelos efeitos nocivos dos poluentes atmosféricos, a superfície ocular também é afetada porque está diretamente exposta a vários fatores e poluentes ambientais, internos e externos.⁴⁵ As inervações densas na superfície ocular são muito sensíveis aos produtos químicos ambientais, e apenas uma fina película lacrimal protege os olhos humanos, muitas vezes insuficiente para pre-

venir o desenvolvimento de sintomas de conjuntivite ou olhos secos após a exposição.⁴⁵

A correlação entre a exposição a altos níveis de O₃ e um aumento na temperatura ambiente foi documentada, com o padrão de apresentação da alergia ocular recente e um aumento em sua prevalência.⁴⁶

Além de afetar doenças alérgicas, a resposta inflamatória associada à poluição do ar pode contribuir para outras condições, como doenças cardiovasculares, hipertensão, malignidade, doença de Alzheimer, demência, comprometimento cognitivo e acidente vascular encefálico.^{47,48}

Conclusões

Os avanços alcançados no período Antropoceno (a partir da década de 1950) nos prejudicaram muito, dadas as mudanças climáticas que geraram. Essas mudanças sem dúvida terão efeitos prejudiciais profundos, agudos e de longo prazo nas crianças hoje e no futuro. O pediatra pode ter um papel relevante em uma série de ações, como a implementação e promoção de estratégias educativas para as crianças e seus cuidadores. Como pediatras, temos a responsabilidade moral de garantir a saúde das crianças de hoje e das que nascerão nas futuras gerações.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Di Cicco ME, Ferrante G, Amato D, Capizzi A, De Pieri C, Ferraro VA, et al. Climate Change and Childhood Respiratory Health: A Call to Action for Paediatricians. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:5344.
- Annesi-Maesano I, Maesano CN, Biagioni B, D'Amato G, Cecchi L. Call to action: Air pollution, asthma, and allergy in the exposome era. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:70-2.
- Pacheco SE. Catastrophic effects of climate change on children's health start before birth. *J Clin Invest*. 2020;130:562-4.
- Helldén D, Anderson C, Nilsson M, Ebi KL, Friberg P, Alfvén T. Climate change and child health: a scoping review and an expanded conceptual framework. *Lancet Planet Health*. 2021;5:e164-e175.
- Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol*. 2021;21:739-51.
- Goossens J, Jonckheere A-C, Dupont LJ, Bullens DM. Air Pollution and the Airways: Lessons from a Century of Human Urbanization. *Atmosphere*. 2021;12:898.
- World Health Organization (WHO). Air quality guidelines [cited 2021 June 1]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-SDE-PHE-OEH-06.02>
- Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA). Resolução Nº 491, de 19 de novembro de 2018. Padrões de Qualidade do ar (Brasil). [cited 2021 June 1]. Available from: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/51058895
- Rosário Filho NA, Urrutia-Pereira M, D'Amato G, Cecchi L, Anso-tegui IJ, Galán C, et al. Air pollution and indoor settings. *World Allergy Organ J*. 2021;14:100499.
- Ali MU, Yu Y, Yousaf B, Mujtaba Munir MA, Ullah S, Zheng C, et al. Health impacts of indoor air pollution from household solid fuel on children and women. *J Hazard Mat*. 2021;416:126127.
- U.S. Food and Drug Administration. Products, Ingredients & Components Cigarettes [cited 2021 June 1]. Available from: <https://www.fda.gov/tobacco-products/products-ingredients-components/cigarettes>
- Glencross DA, Ho TR, Camiña N, Hawrylowicz CM, Pfeffer PE. Air pollution and its effects on the immune system. *Free Radic Biol Med*. 2020;151:56-68.
- Auerbach A, Hernandez ML. The effect of environmental oxidative stress on airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:133-9.
- Prunicki M, Cauwenberghs N, Lee J, Zhou X, Movassagh H, Noth E, et al. Air pollution exposure is linked with methylation of immunoregulatory genes, altered immune cell profiles, and increased blood pressure in children. *Sci Rep*. 2021;11:4067.
- Brunst KJ, Leung YK, Ryan PH, Khurana Hershey GK, Levin L, et al. Forkhead box protein 3 (FOXP3) hypermethylation is associated with diesel exhaust exposure and risk for childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:592-4.e1-3.
- Nadeau K, McDonald-Hyman C, Noth EM, Pratt B, Hammond SK, Balmes J, et al. Ambient air pollution impairs regulatory T-cell function in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:845-52.e10.
- Naclerio R, Anso-tegui IJ, Bousquet J, Canonica GW, D'Amato G, Rosario N, et al. International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants: Impact of air pollution on patients with AR: Current knowledge and future strategies. *World Allergy Organ J*. 2020;13:100106.
- Tang HH, Teo SM, Sly P, Holt PG, Inouye M. The intersect of genetics, environment, and microbiota in asthma—perspectives and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:781-93.
- Eguiluz-Gracia I, Mathioudakis AG, Bartel S, Vijverberg SJ, Fuertes E, Comberiat P, et al. The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2020;75:2170-84.
- Bontinck A, Maes T, Joos G. Asthma and air pollution: recent insights in pathogenesis and clinical implications. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26:10-9.
- Annesi-Maesano I, Forastiere F, Balmes J, Garcia E, Harkema J, Holgate S, et al. The clear and persistent impact of air pollution on chronic respiratory diseases: a call for interventions. *Eur Resp J*. 2021;57:2002981.
- Korten I, Ramsey K, Latzin P. Air pollution during pregnancy and lung development in the child. *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:38-46.
- Bové H, Bongaerts E, Slenders E, Bijmens EM, Saenen ND, Gyse-laers W, et al. Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nat Commun*. 2019;10:3866.
- Hazlehurst MF, Carroll KN, Loftus CT, Szpiro AA, Moore PE, Kaufman JD, et al. Maternal exposure to PM_{2.5} during pregnancy and asthma risk in early childhood: consideration of phases of fetal lung development. *Environ Epidemiol*. 2021;5:e130.
- Bettiol A, Gelain E, Milanese E, Asta F, Rusconi F. The first 1000 days of life: traffic-related air pollution and development of wheezing and asthma in childhood. A systematic review of birth cohort studies. *Environ Health*. 2021;17:20:46.
- Cai Y, Hansell AL, Granell R, Blangiardo M, Zottoli M, Fecht D, et al. Prenatal, Early-Life, and Childhood Exposure to Air Pollution and Lung Function: The ALSPAC Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:112-23.
- Deng Q, Lu C, Li Y, Sundell J, Norbäck D. Exposure to outdoor air pollution during pregnancy and childhood asthma, allergic rhinitis, and eczema. *Environ Res*. 2016;150:119-27.

28. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Tabagismo passivo [cited 2021 June 1]. Available from <https://www.inca.gov.br/tabagismo/tabagismo-passivo>
29. Gould GS, Havard A, Lim LL, The Psanz Smoking In Pregnancy Expert Group, Kumar R. Exposure to Tobacco, Environmental Tobacco Smoke and Nicotine in Pregnancy: A Pragmatic Overview of Reviews of Maternal and Child Outcomes, Effectiveness of Interventions and Barriers and Facilitators to Quitting. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:2034.
30. Palma-Gudiel H, Cirera F, Crispi F, Eixarch E, Fananas L. The impact of prenatal insults on the human placental epigenome: A systematic review. *Neurotoxicology Teratol*. 2018;66:80-93.
31. Ward CJ. It's an ill wind: the effect of fine particulate air pollution on respiratory hospitalizations. *Can J Econ*. 2015;48:1694-1732.
32. Liu L, Liu C, Chen R, Zhou Y, Meng X, Hong J, et al. Associations of short-term exposure to air pollution and emergency department visits for pediatric asthma in Shanghai, China. *Chemosphere*. 2021;263:127856.
33. Bonato M, Gallo E, Bazzan E, Marson G, Zagolin L, Cosio MG, et al. Air Pollution Relates to Airway Pathology in Wheezing Children. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 May 18. doi: 10.1513/AnnalsATS.202010-1321OC. Epub ahead of print. PMID: 34004126.
34. D'Amato G, Chong-Neto HJ, Monge Ortega OP, Vitale C, Ansotegui I, Rosario N, et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy*. 2020;75:2219-28.
35. D'Amato M, Cecchi L, Annesi-Maesano I, D Amato G. News on Climate Change, Air Pollution, and Allergic Triggers of Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28:91-7.
36. Buters J, Prank M, Sofiev M, Pusch G, Albertini R, Annesi-Maesano I, et al. Variation of the group 5 grass pollen allergen content of airborne pollen in relation to geographic location and time in season. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:87-95.e6.
37. D'Amato G, Holgate ST, Pawankar R, Ledford DK, Cecchi L, Al-Ahmad M, et al. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organ J*. 2015;8:25.
38. Acevedo N, Zakzuk J, Caraballo L. House Dust Mite Allergy Under Changing Environments. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11:450-69.
39. Deng SZ, Jalaludin BB, Antó JM, Hess JJ, Huang CR. Climate change, air pollution, and allergic respiratory diseases: a call to action for health professionals. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:1552-60.
40. Norbäck D, Lu C, Zhang Y, Li B, Zhao Z, Huang C, et al. Onset and remission of childhood wheeze and rhinitis across China - Associations with early life indoor and outdoor air pollution. *Environ Int*. 2019;123:61-9.
41. Liu G, Liu SX. Traffic-related air pollution and allergic rhinitis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2018;32:153-6.
42. Abolhasani R, Araghi F, Tabary M, Aryannejad A, Mashinchi B, Robati RM. The impact of air pollution on skin and related disorders: A comprehensive review. *Dermatol Ther*. 2021;34:e14840.
43. Puri P, Nandar SK, Kathuria S, Ramesh V. Effects of air pollution on the skin: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83:415-23.
44. Woo YR, Park S-Y, Choi K, Hong FS, Kim S, Kim HS. Air Pollution and Atopic Dermatitis (AD): The Impact of Particulate Matter (PM 10) on an AD Mouse-Model. *Int J Mol Sci*. 2020;21:6079.
45. Latka P, Nowakowska D, Nowakowska K, Rejdak R. How air pollution affects the eyes a review. *Ophthalmol J*. 2018;3:58-62.
46. Das AV, Basu S. Environmental and Air Pollution Factors Affecting Allergic Eye Disease in Children and Adolescents in India. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:5611.
47. Calderón-Garcidueñas L, Engle R, Mora-Tiscareño A, Styner M, Gómez-Garza G, Zhu H, et al. Exposure to severe urban air pollution influences cognitive outcomes, brain volume and systemic inflammation in clinically healthy children. *Brain Cogn*. 2011;77:345-55.
48. Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. *Front Public Health*. 2020;8:14.



ARTIGO DE REVISÃO

Desigualdades sociais e suas repercussões na saúde das crianças: uma perspectiva atual e global

Poliana Rebouças ^{a,*}, Ila R. Falcão ^a, Mauricio L. Barreto ^{a,b}

^a Fundação Oswaldo Cruz Center, Centro de Integração de Dados e Conhecimento para Saúde (CIDACS), Salvador, BA, Brasil

^b Universidade Federal da Bahia (UFBA), Instituto de Saúde Coletiva, Salvador, BA, Brasil

Recebido em 31 de outubro de 2021; aceito em 1 de novembro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Iniquidades sociais em saúde;
Determinantes sociais;
Saúde da criança

Resumo

Objetivo: Apresentar as consequências das desigualdades sociais sobre a saúde das crianças como um problema global e persistente, demonstrando as suas raízes históricas e estruturais nas diferentes sociedades.

Fontes dos dados: Artigos relevantes na base de dados PubMed/MEDLINE, além dos encontrados em busca manual e nas referências bibliográficas dos estudos selecionados e consulta a sites de organismos internacionais para obter dados e documentos relevantes.

Síntese dos dados: Para entender como as iniquidades afetam a saúde, é necessário conhecer a distribuição desigual dos seus determinantes sociais entre grupos populacionais. No caso das crianças, a via parental de determinação é central. A forma não equânime como muitas famílias ou agrupamentos sociais vivem, determinada por desigualdades sociais e econômicas, produzem resultados desiguais na saúde, em particular das crianças. Isto se observa entre e dentro dos países. Crianças de grupos populacionais mais vulneráveis consistentemente têm piores condições de saúde. Intervenções voltadas para a saúde das crianças devem ir além do cuidado e atuar de forma integrada sobre a pobreza e sobre as desigualdades sociais e econômicas, visando acabar com diferenças sistemáticas e injustas.

Conclusões: Apesar dos consideráveis avanços observados na saúde das crianças nas últimas décadas em nível global, as desigualdades medidas por diferentes indicadores mostram que estas se mantêm. Este cenário merece atenção por parte de pesquisadores e tomadores de decisão, ainda mais em contexto de crise sanitária mundial causada pela pandemia de COVID-19, que vem aprofundando ainda mais a situação de vulnerabilidade e as desigualdades sociais em saúde em todo o mundo.

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

Na história das sociedades humanas, as diferenças existentes entre os indivíduos ou entre os grupos que as compõem são

características persistentes, ou mesmo que se agravam. Nesse contexto, ressalta-se a importância das diferenças que são geradas pelo desigual acesso e distribuição do que a sociedade produz e pelas formas como seus diferentes grupos se relacionam. Assim, enquanto uma pequena parcela da população concentra grande parte do que é produzido ou dos mecanismos de poder, a maioria tem que se contentar com uma menor parte.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.11.004>

* Autor para correspondência.

E-mail: polianareboucas@gmail.com (P. Rebouças).

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/>).

Então, estabelecem-se as iniquidades, na medida em que se definem relações e acessos assimétricos no tocante aos frutos dos esforços coletivos. Essas iniquidades transmitem-se pelas gerações, existindo no presente e nos mais diversos momentos históricos da humanidade.¹ Enquanto as desigualdades econômicas têm tido centralidade na explicação dessas iniquidades, análises mais recentes enfatizam a importância de outros fatores, em particular as questões etno-raciais e de gênero.²

As desigualdades e iniquidades, materiais ou não materiais, verificadas em diferentes esferas da vida de diferentes sociedades, com frequência, são observadas e registradas por seus efeitos na saúde de indivíduos e de populações. As desigualdades, em suas variadas formas, irão expressar-se no que se tem denominado como determinantes sociais da saúde. Esses determinantes estão expressos não somente no mundo material (habitação, saneamento, transporte, acesso a alimentos adequados, acesso a serviços de saúde, escolaridade etc.), mas também nas relações imateriais que se estabelecem entre os indivíduos e grupos sociais e que engendram formas de opressão e sofrimento psicossocial.³

Não por acaso, as desigualdades observadas na saúde têm sido consistentemente relacionadas com aquelas vistas em outros planos da vida social. Assim, os mais diferentes problemas de saúde, sejam infecciosos, crônicos, mentais, violências etc., consistentemente ocorrem com maior frequência entre os grupos mais vulneráveis de qualquer sociedade, mesmo as mais afluentes. Os efeitos podem ser observados em todas as fases do ciclo da vida, do nascimento à morte. Porém, as crianças, por suas características, constituem-se um grupo sensível e vulnerável às adversidades sociais que afetam sua saúde e seu desenvolvimento.

O Brasil é um país caracterizado pelo alto grau de desigualdades, o que o coloca entre os países mais desiguais do planeta.⁴ Os efeitos dessas desigualdades sobre as condições de vida da grande maioria da população brasileira são marcantes, assim como seus efeitos sobre a saúde,⁵ seja da população, em geral, ou das crianças, em particular.⁶

O objetivo deste artigo é apresentar as consequências das desigualdades sociais sobre a saúde das crianças como um problema global que aflige as populações não somente dos países pobres, mas também aquela dos países ricos, locais em que sua persistência demonstra as raízes históricas e estruturais desse problema. Apesar de relacionado, diferencia-se da discussão sobre a pobreza e a saúde.⁷ A pobreza refere-se à carência absoluta e manifesta-se por meio da fome e da desnutrição, do acesso limitado à educação e a outros serviços básicos, da discriminação e da exclusão social, bem como da falta de participação na tomada de decisões. Por sua vez, a desigualdade é um conceito relacional e refere-se à existência de diferenças iníquas entre indivíduos e grupos sociais, mesmo sem a existência de pobreza, como acontece em algumas sociedades afluentes. Certamente é um dos mais relevantes problemas no campo da saúde das populações a nível global, e um imenso desafio para todos que buscam elaborar soluções.

Desigualdades sociais e desigualdades em saúde

Em qualquer sociedade são observadas diferenças nos níveis de saúde entre indivíduos e grupos populacionais. Isso pode ocorrer por fatores como variações genéticas, envelhecimento, questões biológicas relativas ao sexo, entre outros. Contudo, as variações ou diferenças na saúde podem não ser aleatórias ou geradas por fatores puramente biológicos. Logo, quando são sistemáticas,

apresentando padrões consistentes em sua distribuição, e quando são socialmente produzidas, constituindo-se diferenças injustas, geradas e mantidas por modelos injustos de organização social, tais “diferenças” são, na verdade, “iniquidades” em saúde.³

As iniquidades em saúde são, desse modo, geradas por fatores socioeconômicos e ambientais e por estilos de vida, influenciados pela estrutura social, e são, em princípio, passíveis de mudanças. No sentido oposto, a equidade em saúde está relacionada à ideia de justiça, em que todas as pessoas poderiam atingir todo seu potencial de saúde e ninguém deveria ser prejudicado por sua posição social ou outro motivo determinado socialmente.³ O conceito de equidade inclui a noção de necessidade, partindo do princípio de que há diferentes necessidades individuais e os recursos deveriam ser partilhados de acordo com essas diferenças.^{3,5}

O preconceito e a discriminação racial são exemplos de fatores que levam a diferenças injustas de acesso a recursos e oportunidades de saúde entre os diferentes grupos. Há evidências do quanto pessoas negras têm pior situação de saúde do que pessoas brancas, desde o nascimento até a morte.^{8,9} Desigualdades de gênero também são capazes de provocar situações injustas de saúde e estão bem documentadas na literatura científica.¹⁰ Além disso, já foi demonstrado de maneira conclusiva o quanto circunstâncias materiais em geral - como desvantagem educacional, pobreza e condições ruins de trabalho - podem aumentar as chances de adoecimento e morte.¹¹

O acesso aos serviços de saúde também pode ser prejudicado por iniquidades sociais. Isso é de fundamental importância, pois, sem cuidados de saúde eficazes, que forneçam prevenção e promoção da saúde e tratamento de doenças, todas as outras atividades humanas são afetadas.³ Existem três tipos de barreiras de acesso aos serviços de saúde: barreiras de acesso geográfico, quando a localização do serviço é pior em regiões menos favorecidas; barreiras de acesso econômico, relativas aos altos valores cobrados em serviços indisponíveis no sistema público; e por fim, as barreiras de acesso cultural, referentes ao tratamento inadequado oferecido a grupos socialmente vulneráveis por profissionais de saúde, interferindo na qualidade do atendimento.³

As iniquidades em saúde ocorrem numa perspectiva global, afligindo todas as sociedades humanas, porém nem sempre são consideradas injustas e sujeitas a ações políticas globais.¹ As iniquidades globais em saúde são mantenedoras de condições históricas de desvantagens entre regiões mais favorecidas do mundo, onde, por exemplo, a mortalidade infantil é uma condição muito rara, e as regiões mais pobres, onde é um problema ainda alarmante.¹²

Para modificar essa realidade são necessárias políticas que visem eliminar todas as diferenças sistemáticas em saúde entre grupos populacionais, considerando suas diversas necessidades. Contudo, é preciso que as ações não sejam apenas centradas em grupos mais vulneráveis, mas que tenham referência na redução das diferenças de saúde entre os mais e os menos privilegiados, sempre visando o aumento da melhoria da situação de saúde, sem reduzir o nível geral. Os determinantes sociais da saúde que influenciam o surgimento de iniquidades devem receber atenção especial das estratégias políticas, construídas sobre princípios de equidade.

Saúde das crianças e seus determinantes

Desde antes do nascimento, as crianças cujos pais vivem em situação de vulnerabilidade socioeconômica podem ter piores

condições de saúde em comparação com as que vivem em melhores circunstâncias.¹³ Os caminhos pelos quais as condições de vida afetam a saúde da criança são complexos e impulsionados por iniquidades sociais, ou seja, pela distribuição desigual e injusta de poder e recursos, que determinam as circunstâncias em que as crianças vão crescer.

Para entender como as iniquidades afetam a saúde de uma população, é necessário entender seus determinantes, ou seja, as condições sob as quais as pessoas nascem, crescem, trabalham e vivem, e levar em conta a distribuição desigual desses determinantes entre grupos populacionais.¹⁴ No caso das crianças, é imprescindível considerar a via parental de determina-

ção social, já que dependem dos adultos responsáveis para sobreviver.

Um modelo dos determinantes sociais da saúde da criança está representado na [figura 1](#), com desfechos de saúde resultando da interrelação de fatores em vários níveis.^{15,16} O modelo se inicia com os desfechos de saúde, influenciados de maneira direta pelas condições biológicas da criança (sexo, anomalias congênicas) e da mãe (gravidez múltipla, gestações anteriores) e, a partir disso, dispõem-se outros níveis que podem ser modificáveis. No nível seguinte, intermediário, estão elementos que mediam a relação entre os fatores estruturais e os desfechos de saúde, composto de circunstâncias materiais e não materiais.

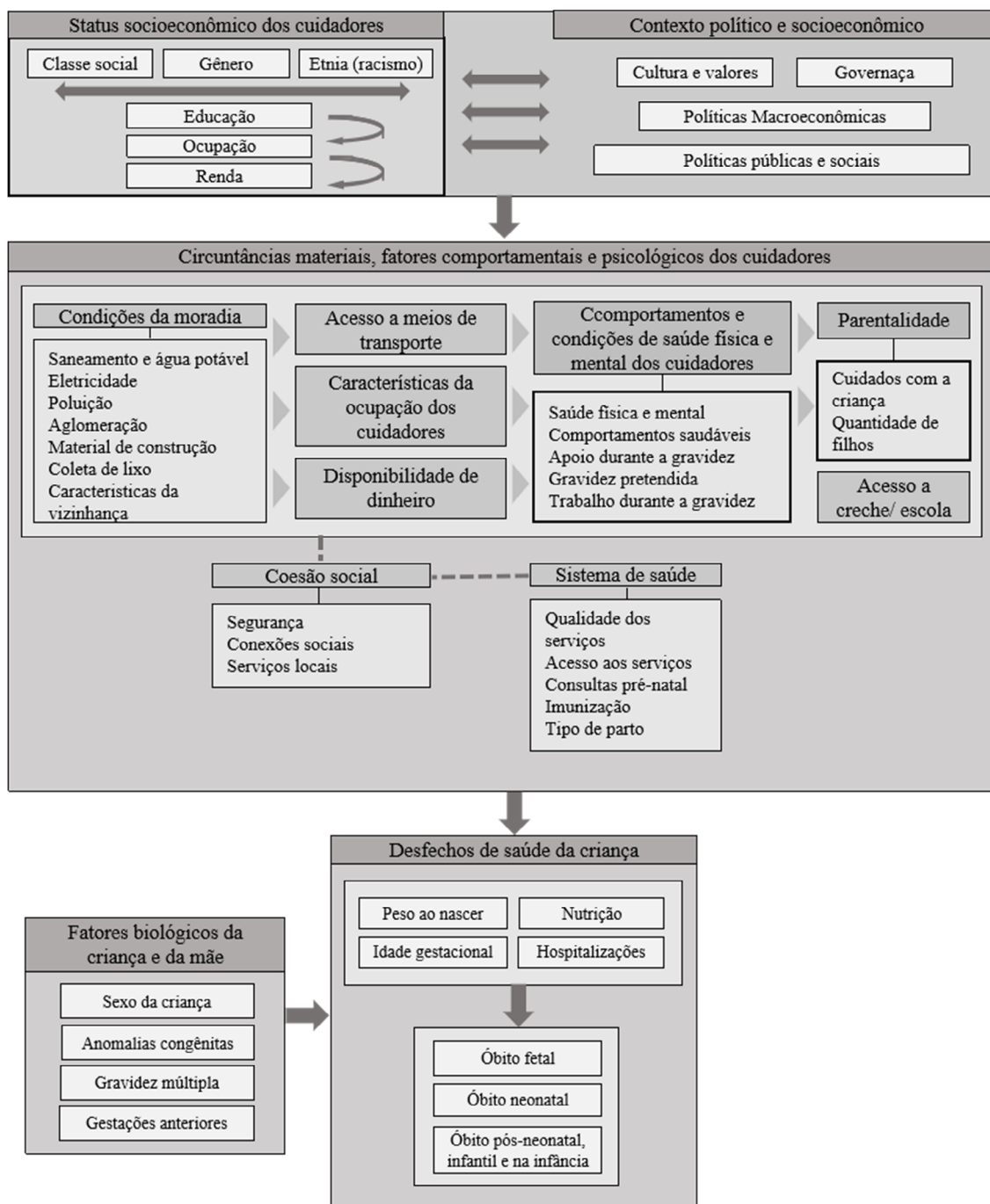


Figura 1 Modelo de determinantes sociais da saúde da criança (Adaptado de Mosley & Chen, 1984 e Solar & Irwin, 2010).^{15,16}

Entre as circunstâncias materiais, pode-se destacar o exemplo das moradias em tamanho e condições inadequadas, caracterizadas por aglomeração de pessoas e falta de saneamento, ambientes de risco para diarreias, problemas respiratórios e outras doenças infecciosas transmissíveis.¹⁷ Famílias em situação de pobreza podem não ter recursos para aquisição de produtos de higiene, medicamentos ou alimentos, ou quando os obtêm são de baixa qualidade nutricional.⁷ Ocupações que não garantam direitos básicos, como licença maternidade ou afastamento parental quando a criança adoce, tornam o cuidado das crianças insuficiente e os expõe a condições adversas.^{7,13}

Entre os fatores não materiais estão a saúde mental dos cuidadores, seus comportamentos de saúde, a parentalidade e a coesão social. A saúde mental dos cuidadores é um determinante importante, pois pode afetar a saúde física e mental da criança por duas vias: quando sentimentos negativos gerados por iniquidade afetam caminhos neuroendócrinos, prejudicando-os,^{18,19} ou quando estressores gerados em contextos de desigualdade social influenciam comportamentos de saúde.¹³

Por ainda não ter controle sobre decisões, nem os próprios comportamentos desenvolvidos, a criança depende dos comportamentos de saúde dos cuidadores. A escolha de alimentos menos saudáveis, o hábito de fumar, baixo conhecimento sobre a importância da imunização e a não adoção de práticas para prevenir doenças e promover saúde podem ser mais comuns em grupos mais vulneráveis.²⁰ Além disso, a decisão tardia pela procura por serviços de saúde pelos responsáveis e a adesão deficiente ao tratamento recomendado à criança estão associados ao status socioeconômico e podem aumentar o risco de morte ou agravar doenças existentes.^{21,22}

A parentalidade, que diz respeito às atividades de cuidado desempenhadas pelos adultos para sobrevivência e pleno desenvolvimento da criança, sob circunstâncias sociais negativas, pode resultar no cuidar inconsistente.²³ Há evidências de que sintomas depressivos elevados em mães são associados a menos uso de puericultura até os 12 meses, mais hospitalizações do bebê, menos posicionamento de costas para dormir, menos vacinações atualizadas,²⁴⁻²⁶ desmame precoce²⁷ e maior risco de desnutrição.¹⁸

Comunidades com fraca coesão social, ou seja, sem laços de solidariedade suficientes para formar conexões e redes de apoio, podem afetar negativamente a saúde.¹⁶ As relações entre os cuidadores da criança e a comunidade têm o potencial de fornecer um ambiente de apoio para uma parentalidade saudável e positiva. A coesão social pode ter um papel protetor em situações de negligência, e é capaz de satisfazer necessidades básicas da criança.²⁸

A saúde da criança é sensível a vários aspectos relacionados aos serviços de saúde, último elemento no nível intermediário do modelo. Famílias mais pobres podem encontrar pior acesso, como barreiras geográficas, tendo que percorrer longos trajetos, sejam econômicas, quando o serviço tem algum custo, ou culturais, quando os profissionais têm preconceito com os cuidadores/criança.⁷ A indisponibilidade de serviços como consultas pré-natal, atendimento ao parto ou pediatria e/ou insumos, como medicamentos, vacinas e suplementos nutricionais, pode ser maior onde os mais pobres são atendidos.⁷ Pior qualidade organizacional também pode ser encontrada, como maior tempo de espera para atendimento, por exemplo.⁷

No último nível do modelo estão os fatores estruturais, compostos pelo status socioeconômico dos cuidadores, determina-

do transversalmente pela classe social, relações de gênero e pelo racismo, e influenciado pela cultura, políticas públicas, sociais e macroeconômicas. Como crianças não apresentam ocupação nem renda, elas não têm um status socioeconômico, mas vivem sob uma circunstância socioeconômica proporcionada pelos status dos adultos com quem convivem.¹³

Os fatores estruturais determinam a distribuição de todos os recursos no nível intermediário do modelo. O racismo, por exemplo, exerce forte influência sobre toda a cadeia de determinação social, produzindo iniquidades sociais de saúde da criança. No Brasil, mães negras (pretas e pardas) e indígenas têm menor frequência ou início tardio do pré-natal e maior peregrinação em busca de atendimento durante o parto em comparação às brancas.^{8,29,30} Isso resulta em maior risco de baixo peso ao nascer, nascer pequeno para a idade gestacional ou prematuridade, fatores que aumentam o risco de mortalidade infantil.⁸

Mesmo em contexto de transição nutricional e epidemiológica, quando determinantes que não demonstravam ter tanta influência sobre a saúde da criança em contextos de maior pobreza passam a ganhar destaque, a desigualdade pode ser observada. Por exemplo, mesmo com a redução da taxa de mortalidade infantil, sobretudo por causas ligadas à pobreza, crianças pretas, pardas e indígenas ainda sofrem mais hospitalizações por doenças infecciosas e parasitárias.³¹ As crianças indígenas ainda são mais acometidas por desnutrição, embora as taxas de desnutrição estejam sendo substituídas por um aumento nas taxas de excesso de peso na população de crianças em geral.³² Somado a isso, a morbimortalidade por doenças crônicas, acidentes e violências passam a ganhar destaque e devem se tornar o foco de ações de saúde.^{33,34}

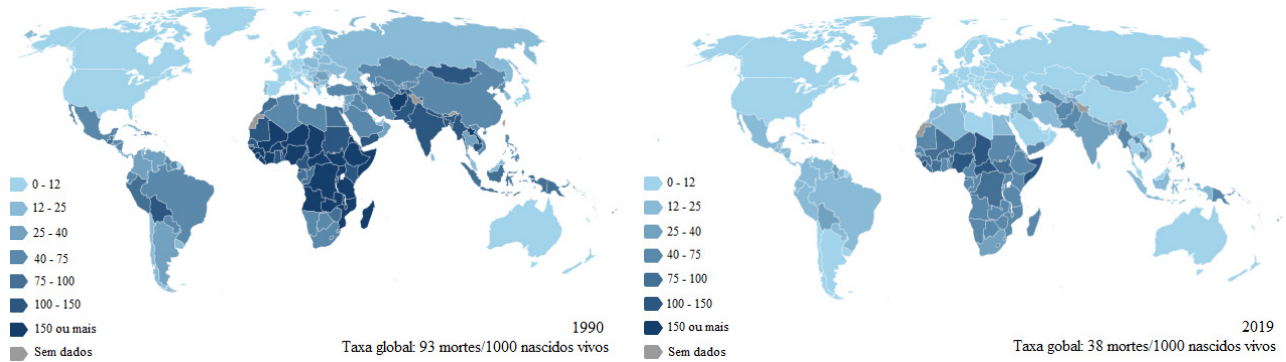
Conhecer detalhadamente as vias pelas quais os determinantes sociais afetam a saúde é fundamental para identificar de que maneira as iniquidades em saúde são produzidas e como podem ser evitadas.¹³ Associado a essa ideia, é preciso considerar que nenhuma dessas vias se sobrepõe às outras.³⁵ Políticas e ações sociais e de saúde, que são determinantes estruturais da saúde, são fundamentais para melhoria das condições de vida de populações mais vulneráveis socioeconomicamente e, por consequência, evitam e minimizam desfechos negativos na saúde da criança, reduzindo iniquidades sociais na saúde.

Problemas de saúde da criança: principais indicadores e novos desafios em contexto da pandemia do COVID-19

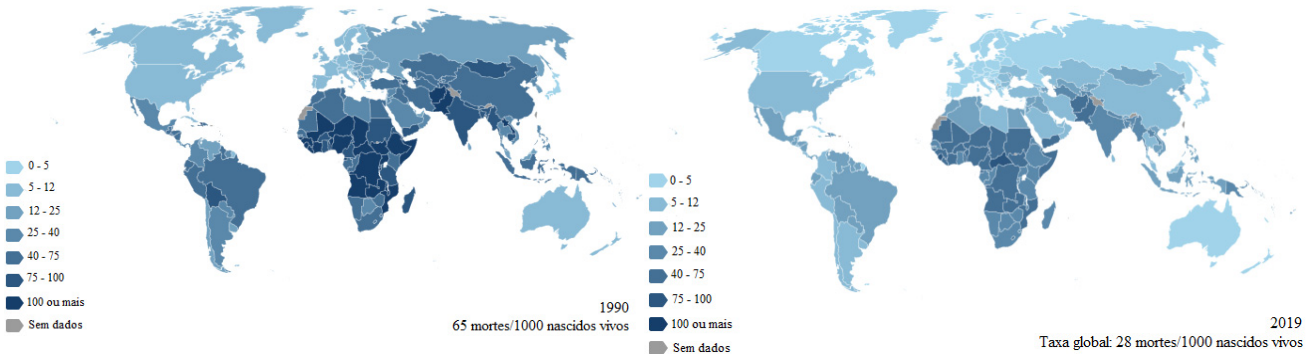
Os problemas de saúde da criança estão desigualmente distribuídos no mundo, com os piores níveis consistentemente observados em regiões mais pobres. Por revelarem níveis de desigualdade e pobreza, os indicadores de saúde também são utilizados no acompanhamento do desenvolvimento social e econômico, já que estão relacionados às condições de vida, segurança alimentar e nutricional e acesso a serviços de saúde. Entre os indicadores relevantes e mais utilizados estão: as taxas de mortalidade em menores que 5 anos, infantil e neonatal, de prematuridade e de baixo peso ao nascer e as medidas do estado nutricional, como o déficit de estatura ou desnutrição crônica (*stunting*), de desnutrição aguda (*wasting*) e de excesso de peso (*overweight*).³⁶

É importante destacar o declínio das taxas de mortalidade em menores de 5 anos em todas as regiões do planeta, com reduções de mais de 40% entre 1990 e 2019, porém nem todos os lugares alcançaram níveis considerados aceitáveis.³⁷ A [figura 2](#)

Taxa de Mortalidade em menores que cinco anos



Taxa de Mortalidade Infantil



Taxa de Mortalidade neonatal

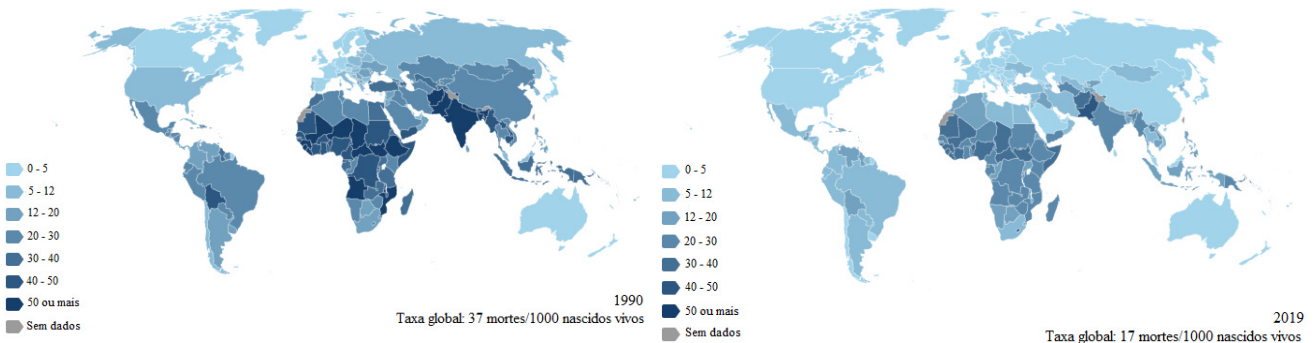


Figura 2 Taxas de mortalidade em menores que 5 anos, infantil e neonatal (por 1000 nascidos vivos) para 1990 e 2019. Fonte: Estimativas desenvolvidas pela UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UNICEF, WHO, World Bank, UN DESA Population Division). Disponível em: www.childmortality.org.

mostra as taxas de mortalidade em menores que 5 anos, infantil e neonatal para os anos de 1990 e 2019.³⁷ Em 2019, a taxa global de mortalidade em menores de 5 anos (38,0/1000 nascidos vivos) ainda estava muito acima da meta estabelecida para 2030 pelos Objetivos de Desenvolvimento Sustentáveis (ODS) (25,0/1000 nascidos vivos).³⁸ Por região geográfica, essa taxa variou consideravelmente entre as regiões do planeta, alcançando 96,8/1000 nascidos vivos na África Ocidental e Central contra 6,3/1000 nascidos vivos na América do Norte. Essa diferença de aproximadamente 15 vezes em um importante indicador de saúde da criança expressa de modo contundente os altos níveis de iniquidades globais existentes.³⁷ O mesmo abismo se observa quando se compara a taxa média de mortalidade em menores de 5 anos entre

os países de baixa renda (67,6/1000 nascidos vivos) com os de alta renda (taxa média de 5,0/1000 nascidos vivos). O Brasil manteve níveis médios, esperados para grupos de países de renda média alta (13,9/1000 nascidos vivos).³⁷

Quando a análise é feita por subgrupos etários, observa-se que os períodos pós-neonatal (28 dias a 1 ano) e de 1 a 4 anos são mais vulneráveis ao contexto social e econômico, enquanto no período neonatal são mais sensíveis às características do nascimento e da gravidez.³⁹ Não por acaso, nos países de baixa renda as taxas média de mortalidade em menores de 5 anos (67,6/1000 nascidos vivos) e infantil (47,9/1000 nascidos vivos) são maiores que a taxa média de mortalidade neonatal (26,6/1000 nascidos vivos).³⁷

Em relação às causas de morte, também são observadas disparidades. Globalmente, as quatro causas principais de óbitos entre crianças, no ano de 2017, foram prematuridade (6,9/1000 nascidos vivos), infecções respiratórias agudas (5,8/1000 nascidos vivos), asfixia e trauma no parto (4,8/1000 nascidos vivos) e doenças diarreicas (3,0/1000 nascidos vivos). Contudo, ao observar as regiões geográficas, o continente africano tem a maior carga de óbito por cada uma dessas causas - chegando a uma taxa de mortalidade por prematuridade de 8,9/1000 nascidos vivos, por infecções respiratórias agudas de 11,5/1000 nascidos vivos, por asfixia e trauma no parto 8,9/1000 nascidos vivos e doenças diarreicas 6,4/1000 nascidos vivos. Em contrapartida, a Europa conta com a menor carga (taxa de mortalidade por prematuridade de 2/1000 nascidos vivos, por infecções respiratórias agudas de 0,8/1000 nascidos vivos, por asfixia e trauma no parto de 0,8/1000 nascidos vivos e por doenças diarreicas de 0,3/1000 nascidos vivos).⁴⁰

A prematuridade, o baixo peso ao nascer e a desnutrição aguda estão entre as principais causas de morte em menores de 5 anos.^{36,41} Já a desnutrição crônica é responsável por danos físicos e cognitivos irreversíveis, e o excesso de peso está mais relacionado a doenças crônicas.³⁶ As estimativas globais para prematuridade são limitadas em decorrência da qualidade das informações sobre os partos, em particular a dificuldade de obtenção da idade gestacional. Os dados mais atuais, disponíveis em nível global, datam de 2014, com a prevalência variando entre 13,4% no Norte da África e 8,7% na Europa.⁴¹ A persistência de altas prevalências de prematuridade em países mais ricos muitas vezes está relacionada com a maior sobrevivência em razão do adequado cuidado do nascido vivo.⁴¹

No ano de 2015, a incidência de baixo peso ao nascer em nível global foi de 14,6% (aproximadamente 20,5 milhões de nascidos vivos), 91% destes nascidos em países de baixa e média renda.⁴² A tendência de queda da prevalência do baixo peso ao nascer foi pouco expressiva, observando-se uma leve redução no período de 2000 a 2015 (fig. 3).

Nos últimos 20 anos, globalmente, a prevalência de desnutrição crônica variou de 33,1% em 2000 a 22,0% em 2020 - ou

seja, uma redução de 67% no período considerado.⁴³ Contrariamente, a prevalência média mundial de excesso de peso teve um ligeiro aumento, passando de 5,4% em 2000 para 5,7% das crianças em 2020.⁴³ O Leste Asiático e o Pacífico e o Oriente Médio e Norte da África responderam por quase 50% de todas as crianças afetadas por excesso de peso no mundo e tiveram os maiores aumentos no número de crianças afetadas por excesso de peso entre 2000 e 2020.⁴³

As estimativas de desnutrição crônica e excesso de peso, de acordo com os países com maiores e menores prevalências para o ano de 2020, são apresentadas no [figura 4](#). Estimativas de desnutrição aguda, crônica e excesso de peso, de acordo com regiões, para o ano de 2020, podem ser observadas na [tabela 1](#).⁴³ Podem-se observar os piores níveis de desnutrição quanto menor o grau de desenvolvimento. A prevalência de desnutrição aguda variou de 6,9% em países de baixa renda para 0,4% em países de alta renda. A prevalência de desnutrição crônica 34,6% e 3,4%, de acordo com o pior e o melhor nível de renda, respectivamente. Contrariamente, a prevalência de excesso de peso foi maior em países classificados como de alta renda (7,8%) comparado com os de baixa renda (3,7%). A má nutrição pode gerar problemas mais imediatos e ao longo da vida, e a manutenção de altos índices é uma das consequências da pobreza e o conjunto de fatores a ela relacionados.

Em 2020, a pandemia de COVID-19 desencadeou uma série de eventos que repercutiram na economia global e no agravamento das desigualdades sociais.⁴⁴ Entre os vários eventos decorrentes da pandemia estão a descontinuidade dos serviços e de cuidados em saúde, interrupção do aprendizado ou mudanças do ambiente escolar, interrupção dos esquemas de proteção social, aumento do desemprego e informalidade, aumento do preço dos alimentos, entre outros.⁴⁴⁻⁴⁶ Em seu conjunto, representam uma ameaça real e com potencial de afetar a saúde, a nutrição, o desenvolvimento e o bem-estar das crianças, principalmente para aquelas pertencentes aos grupos mais vulneráveis da população.^{44,47}

As evidências existentes demonstram que as crianças e também as gestantes foram os grupos mais afetados pela pande-

Regiões/Ano	2000	2005	2010	2015
Regiões da UNICEF				
Leste Asiático e Pacífico	8,9	8,5	8,1	7,9
Europa e Ásia Central	8,2	7,4	7,1	7,0
Oriente Médio e Norte da África	12,5	12,0	11,6	11,3
Sul da Ásia	33,1	30,6	28,6	27,0
África Subsaariana	16,5	15,5	14,7	14,0
África Oriental e Austral	16,2	15,2	14,3	13,7
África Ocidental e Central	16,8	15,8	15,0	14,3
Subdivisão do Banco Mundial de países de acordo com renda				
Baixa renda	7,2	7,6	7,6	7,6
Renda média-baixa	17,3	16,1	15,1	14,3
Renda média-alta	24,9	22,9	21,2	19,9
Alta renda	8,1	7,7	7,4	7,3
Global	17,5	16,4	15,3	14,6
Brasil	7,8	8,2	8,4	8,4

Figura 3 Tendência de baixo peso ao nascer por regiões, 2000 a 2015.

Fonte: UNICEF/WHO. Low birthweight estimates, 2019. <https://data.unicef.org/resources/low-birthweight-prevalence-interactive-dashboard/>.

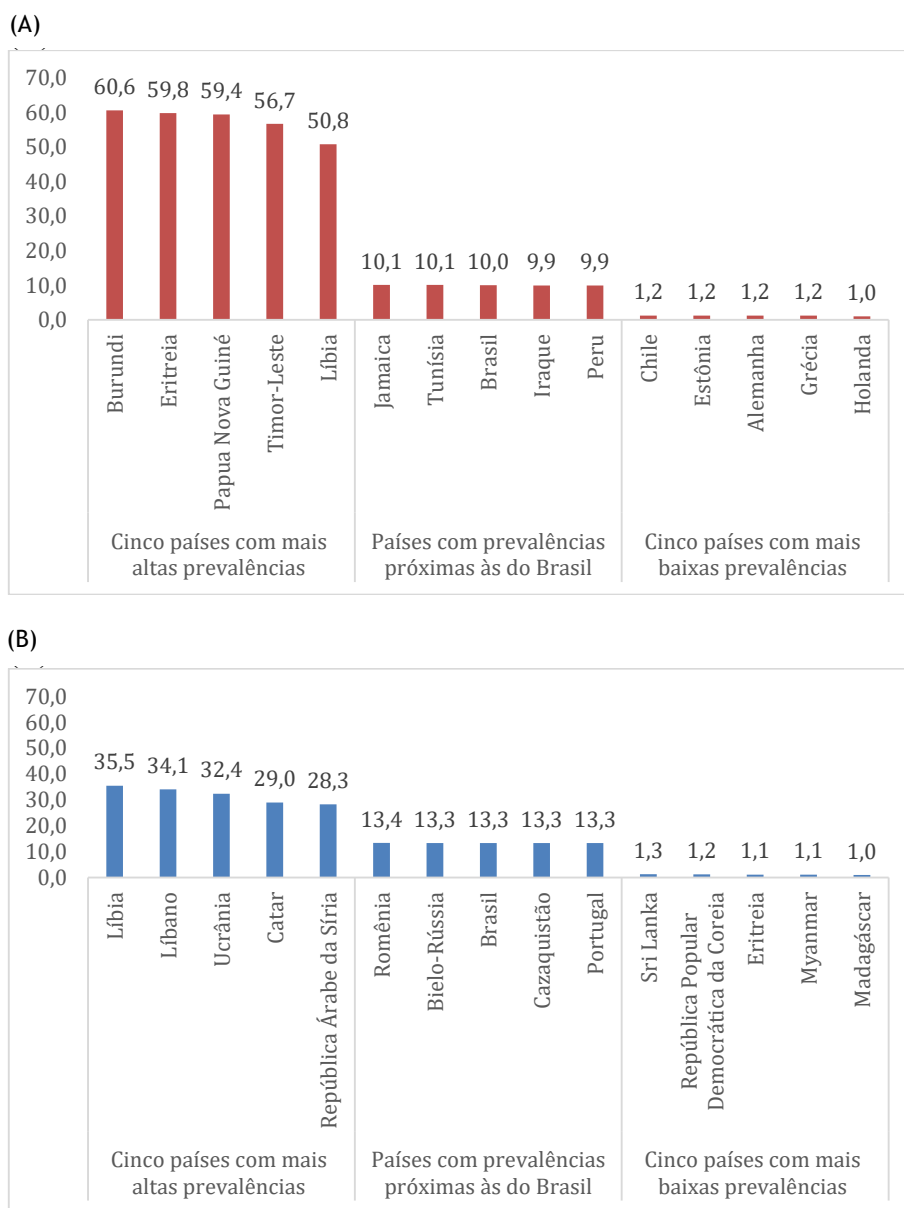


Figura 4 Prevalências de déficit de estatura (A) e excesso de peso (B) em crianças menores que 5 anos, de acordo com países com maiores e menores prevalências, 2020.

Notas: Excesso de peso (moderado e grave): porcentagem de crianças de 0 a 59 meses que estão acima de 2 desvios-padrão da mediana de peso para altura dos Padrões de Crescimento Infantil da OMS.

Baixa estatura (moderada e grave): porcentagem de crianças de 0 a 59 meses que estão abaixo de -2 desvios-padrão da altura média para a idade dos Padrões de Crescimento Infantil da OMS.

Fonte: UNICEF, WHO, World Bank Group Joint Malnutrition Estimates. April 2021 Edition.

mia, sobretudo aqueles que já viviam em áreas assoladas por crises, em situação de insegurança alimentar e/ou com baixa cobertura, qualidade ou acesso aos sistemas de saúde.^{45,46} A interrupção abrupta da renda ocorrida nesse período, especialmente entre os mais pobres, exacerbou as desigualdades em saúde já existentes e fez emergir de maneira intensa outros como a violência de gênero, afetando a saúde física e mental.^{45,47} Tais condições podem levar a consequências adversas para a saúde mental a longo prazo para a família, em especial a mulher,⁴⁸ podendo afetar também nos desfechos de saúde da criança, pois têm na saúde mental dos adultos responsáveis um importante determinante.

Apesar dos avanços observados na saúde da criança nas últimas décadas, desfechos adversos podem voltar a se exacerbar em momentos de agravamento da pobreza, insegurança alimentar e fome, como a que ocorre no momento em consequência da crise sanitária mundial. Os impactos da pandemia COVID-19 são de longo alcance, com provável piora dos indicadores de saúde, comprometendo, inclusive, o alcance das metas previstas nos ODS estabelecido pelas Nações Unidas.^{36,38,41,42}

Desse modo, as políticas sociais e de enfrentamento da crise agravada pela pandemia de COVID-19, no sentido de amenizar seus efeitos sobre a saúde das crianças, devem se concentrar na implementação de estratégias para alívio imediato da po-

Tabela 1 Estimativas de desnutrição aguda, déficit de estatura e excesso de peso de acordo com regiões, 2020.1

Regiões	Desnutrição aguda (wasted) %	Déficit de estatura (stunting) %	Excesso de peso (overweight) %
Global	6,7	22,0	5,7
Regiões da UNICEF			
Leste Asiático e Pacífico	3,7	13,5	7,8
Europa e Ásia Central	-	5,7	7,9
Europa Oriental e Ásia Central	1,9	8,1	8,7
Europa Ocidental	-	2,8	7,0
América Latina e Caribe	1,3	11,3	7,5
Oriente Médio e Norte da África	6,3	15,6	12,0
América do Norte	0,2	3,2	9,1
Sul da Ásia	14,7	31,8	2,2
África Subsaariana	6,2	32,4	3,9
África Oriental e Austral	5,3	32,3	4,5
África Ocidental e Central	7,2	32,5	3,4
Subdivisão do Banco Mundial de países de acordo com renda			
Baixa renda	6,9	34,6	3,7
Renda média	6,8	21,8	5,9
Renda média-baixa	9,9	29,1	4,0
Renda média-alta	2,1	10,8	8,8
Alta renda	0,4	3,4	7,8

Fonte: UNICEF, WHO, World Bank Group Joint Malnutrition Estimates, April 2021 Edition. <https://data.unicef.org/topic/nutrition/malnutrition/>. 1. As estimativas para o ano de 2020 não consideram o impacto do COVID-19. Dados de pesquisas domiciliares sobre altura e idade das crianças não foram coletados em 2020 em decorrência de políticas de distanciamento físico.

2. Europa Oriental e Ásia Central, exceto Rússia.

3. Para estimativas de desnutrição aguda moderada e grave, a média regional da América do Norte é baseada apenas em dados dos Estados Unidos.

Notas: Desnutrição aguda (moderada e grave): porcentagem/número de crianças de 0 a 59 meses que estão abaixo de -2 desvios-padrão do peso médio para a altura dos Padrões de Crescimento Infantil da OMS.

Déficit de estatura (moderada e grave): porcentagem de crianças de 0 a 59 meses que estão abaixo de -2 desvios-padrão da altura média para a idade dos Padrões de Crescimento Infantil da OMS.

Excesso de peso (moderado e grave): Número (milhões) de crianças de 0 a 59 meses que estão acima de 2 desvios-padrão da mediana de peso para altura dos Padrões de Crescimento Infantil da OMS.

breza e fome, além de priorizar medidas para garantir a segurança alimentar a médio e longo prazo e garantir o acesso aos serviços de educação e saúde.

Intervenções para reduzir iniquidades em saúde da criança

Como visto, os problemas de saúde atingem crianças de modo desigual entre as várias regiões e países do mundo, e isso acontece também dentro de cada país, estado ou município. Tais desigualdades são evitáveis, não havendo nenhuma razão biológica para, por exemplo, crianças até 5 anos que vivem em países de baixa renda terem 15 vezes maior risco de morrer do que as que vivem nos países de renda alta.³⁷ Em outras palavras, se a causa do adoecimento e morte é social, é importante que o remédio também seja. Tratar doenças existentes é imprescindível; porém, nenhum tratamento deve excluir intervenções sobre os determinantes sociais da saúde.

As políticas voltadas para a redução das iniquidades em saúde exigem a articulação de um grande número de ações de diferentes áreas e níveis. Portanto, uma abordagem abrangente deve: 1) considerar os níveis de determinação social da saúde; 2) incluir a intersetorialidade das políticas;

e 3) fomentar a participação social.¹⁶ Assim, o combate às desigualdades exige coordenação de diferentes atores com interesses diversos, de maneira vertical e também horizontal, com capacidade para amenizar divergências e identificar soluções, sempre guiada pelo princípio da redução de iniquidades.

Atualmente, é possível identificar três abordagens políticas distintas para reduzir iniquidades em saúde: as que buscam melhorar a saúde de grupos mais pobres por meio de ações focalizadas; acabar com lacunas de saúde entre os grupos menos e mais favorecidos; e as que abordam todo o gradiente de saúde. Todas essas linhas são eficazes e não são excludentes, podendo ser complementares, porém têm diferenças estruturantes. A primeira e a segunda estão mais focadas na pobreza, a fim de aliviar o fardo da doença suportado pelos mais desfavorecidos. Já a terceira está voltada para o efeito generalizado que a desigualdade tem sobre a saúde em toda a hierarquia socioeconômica. Embora seja muito mais abrangente, este modelo enfrenta mais dificuldades políticas e técnicas do que os primeiros.¹⁶ Uma combinação dessas três linhas de ação deve ser relevante em países com muita pobreza e desigualdade.

Para promover a saúde materno-infantil são necessárias políticas que incidam nos vários níveis de determinantes e abor-

dem tanto a pobreza quanto as desigualdades em saúde. Por exemplo, políticas que atuem na melhoria de renda e no acesso à educação e aos serviços de saúde são fundamentais, como as políticas redistributivas, positivamente associadas com menor mortalidade infantil e maior esperança de vida.⁵ Somam-se a isso, mais especificamente, programas de transferência condicionada de renda que atuam na pobreza, positivamente associados com a melhoria da situação nutricional e de saúde das crianças,⁴⁹ bem como com o aumento do uso de serviços de saúde e dos comportamentos preventivos.⁵⁰ Como o impacto dos programas sobre condições de saúde e nutrição das famílias depende, em grande medida, da oferta e da qualidade dos serviços básicos,⁵¹ uma abordagem intersetorial, que combine um programa de transferência de renda com uma atenção primária efetiva, pode reduzir consideravelmente a morbimortalidade, sobretudo por causas relacionadas à pobreza.⁴⁹

A prevenção dos desfechos adversos relacionados com o parto e a infância exige também a consideração das causas estruturais relacionadas à pobreza e às desigualdades sociais.⁵² A maioria das ações governamentais e dos programas de saúde ainda se preocupa, principalmente, com intervenções *a posteriori* que respondem às demandas incidentais dos indivíduos. Essas respostas são ineficazes para os problemas de saúde pública, que continuam a ser reproduzidos.⁵³

Assim, dependendo do contexto político e social do país, o enfrentamento das desigualdades sociais em saúde pode incluir três níveis distintos de ação:⁵

- 1) Políticas macrosociais, tais como políticas econômicas e sociais que reduzam a pobreza e aumentem a equidade. Existem fartas evidências de que os países desenvolvidos e com indicadores positivos de saúde na infância sofreram mudanças importantes, antes que as tecnologias médicas e de saúde estivessem disponíveis. Por exemplo, os países da Europa ocidental ao final do século XIX ostentavam taxas de mortalidade infantil muito altas, porém uma série de transformações aconteceram nos planos econômicos, sociais e ambientais e fizeram com que no século XX essas taxas fossem reduzidas de maneira significativa.⁵⁴ Porém, quando se verifica na perspectiva da equidade no curso desses processos históricos de transformação socioeconômicas intensas, mesmo em países desenvolvidos determinados grupos étnico-raciais ou mesmo as classes sociais mais baixas tiveram menor benefício com essas mudanças, observando-se a manutenção de grandes desigualdades no tocante à saúde das crianças.⁵⁵
- 2) Políticas que modifiquem as condições de exposição e vulnerabilidade dos grupos sociais. Para que avanços na saúde da criança ocorram e acompanhem as transformações sociais, faz-se necessário ativar uma série de mecanismos compensadores e focados em uma estratégia de busca de equidade que possam não somente reduzir as desigualdades existentes de maneira sustentável, bem como barrar as forças que estimulam sua ampliação. A saúde em uma população ou país está vinculada a uma série complexa de determinantes, como já apresentado. Políticas centralizadas em determinantes específicos têm ajudado a melhorar a saúde da criança e mesmo as iniquidades existentes. Assim, políticas voltadas para melhorar as condições de saneamento,⁵⁶ nutrição⁵⁷ e em especial medidas para redução da pobreza, têm contribuído para a melhoria da saúde das crianças.^{58,59} Destaque especial merecem as intervenções recentes de redução da pobreza que se tornaram frequentes em muitos países em desenvolvimento, denominados de programas de transferência de renda, sejam

condicionais (quando estabelecem exigências aos recipientes, em geral relacionados a saúde e educação de crianças e gestantes) ou não. Revisões recentes mostram que elas têm tido papel importante na melhoria da saúde das crianças.^{60,61} No Brasil, o programa Bolsa Família tem tido um importante papel na redução da mortalidade infantil.⁵⁸

- 3) Políticas de saúde que atuem sobre as consequências negativas das desigualdades, buscando minimizar seus efeitos sobre a saúde. As ações de saúde, principalmente a atenção primária, têm sido de imensa relevância na saúde das crianças. Isso inclui desde a assistência pré-natal, assistência ao parto e acompanhamento da saúde da criança nos primeiros anos de vida. A falta dessa assistência ou sua distribuição de maneira não equânime contribui para as desigualdades em saúde entre crianças. Na atenção à saúde está o acesso a tratamentos adequados para diferentes tipos de doenças, a imunização (que hoje cobre um grande leque de doenças), a educação e orientação dos cuidadores. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) e, em particular, a Estratégia de Saúde da Família, tem dado importantes contribuições para a melhoria da saúde em geral, e das crianças em particular,⁶² e para a redução das iniquidades.⁶³

Considerações finais

As consequências das desigualdades sociais na saúde das crianças configuram-se entre os importantes problemas de saúde global. Não são específicos para países pobres, mas também se mantêm quando os países enriquecem e se desenvolvem. As desigualdades são produzidas por meio da complexidade das relações de um conjunto de determinantes sociais, econômicos sanitários etc., gerando os problemas de saúde e sua desigual distribuição. Isso pode explicar, em parte, por que quando mesmo sanados “velhos problemas”, como a fome e a diarreia, a persistência das desigualdades faz emergir “novos problemas”, como a saúde mental materna como relevante no cuidado e na saúde da criança.

Apesar dos consideráveis avanços observados globalmente na saúde das crianças nas últimas décadas, as desigualdades expressas nos indicadores de saúde das crianças se mantêm. A persistência de baixos níveis de saúde nos grupos socialmente vulneráveis da população (expressos em altas taxas de mortalidade neonatal, infantil e de menores de 5 anos, desnutrição, prematuridade e baixo peso ao nascer, entre outros desfechos adversos) dificulta o alcance dos ODS estabelecidos pelas Nações Unidas. Todo esse cenário foi fragilizado ainda mais com a pandemia de COVID-19, fortalecendo e dando urgência à necessidade de políticas sociais e de saúde integrativas para lidar com a multidimensionalidade dos problemas de saúde das crianças.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Financiamento

IRF e PRM recebem bolsa de pós-doutorado através do projeto de pesquisa NIHR Global Health Research Group on Social Policy and Health Inequalities financiado pelo National Institute of Health Research, Reino Unido (Ref Number 16/137/99).

Referências

1. Barreto ML. Health inequalities: a global perspective. *Cien Saude Colet.* 2017;22:2097-108.
2. Krieger N. Theories for social epidemiology in the 21st century: an ecosocial perspective. *Int J Epidemiol.* 2001;30:668-77.
3. Whitehead M, Dahlgren G. Concepts and principles for tackling social inequities in health: Levelling up part 1. Copenhagen: World Health Organization; 2006. Contract No.: 2.
4. WIID - World Income Inequality Database [Internet]. United Nations University World Institute for Development Economics Research 2015. [Cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://www.wider.unu.edu/project/wiid-%E2%80%93-world-income-inequality-database>.
5. Barata RB. Como e por que as desigualdades sociais fazem mal à saúde Políticas para o enfrentamento das desigualdades Temas em Saúde. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2009. p. 95-107.
6. Sousa A, Hill K, Dal Poz MR. Sub-national assessment of inequality trends in neonatal and child mortality in Brazil. Sousa A, Hill K, Dal Poz MR. Sub-national assessment of inequality trends in neonatal and child mortality in Brazil. *Int J Equity Health.* 2010;9:21.
7. Wagstaff A, Bustreo F, Bryce J, Claeson M, WHO-World Bank Child Health and Poverty Working Group. Child health: reaching the poor. *Am J Public Health.* 2004;94:726-36.
8. Barros FC, Victora CG, Horta BL. Ethnicity and infant health in Southern Brazil. A birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1001-8.
9. Bailey ZD, Krieger N, Agénor M, Graves J, Linos N, Bassett MT. Structural racism and health inequities in the USA: evidence and interventions. *Lancet.* 2017;389:1453-63.
10. Aquino EM. Gender and health: profile and trends of the scientific production in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2006;40 Spec no.:121-32.
11. World Health Organization. Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health: final report: executive summary. World Health Organization; 2008.
12. World Bank Group. UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Mortality rate, infant (per 1,000 live births) [Internet]. World Bank Group. 2019 [cited 20 de setembro de 2021]. Available from: https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.IMRT.IN?name_desc=false.
13. Pearce A, Dundas R, Whitehead M, Taylor-Robinson D. Pathways to inequalities in child health. *Arch Dis Child.* 2019;104:998-1003.
14. Marmot M, Bell R. Fair society, healthy lives. *Public Health.* 2012;126:S4-10.
15. Mosley WH, Chen LC. An analytical framework for the study of child survival in developing countries. 1984. *Bull World Health Organ.* 2003;81:140-5.
16. Solar O, Irwin A. A conceptual framework for action on the social determinants of health. *Social Determinants of Health Discussion Paper 2 (Policy and Practice)*; Geneva: World Health Organization; 2010.
17. Santos IS, Matijasevich A, Barros AJ, Albernaz EP, Domingues MR, Valle NC, et al. Avoidable deaths in the first four years of life among children in the 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Cad Saude Publica.* 2011;27:S185-97.
18. Santos DS, Santos DN, Silva Rde C, Hasselmann MH, Barreto ML. Maternal common mental disorders and malnutrition in children: a case-control study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2011;46:543-8.
19. Jensen SK, Bouhouch RR, Walson JL, Daelmans B, Bahl R, Darmstadt GL, et al. Enhancing the child survival agenda to promote, protect, and support early child development. *Semin Perinatol.* 2015;39:373-86.
20. de Azevedo Barros MB, Lima MG, Medina LP, Szwarcwald CL, Malta DC. Social inequalities in health behaviors among Brazilian adults: National Health Survey, 2013. *Int J Equity Health.* 2016;15:148.
21. Terra de Souza AC, Peterson KE, Andrade FM, Gardner J, Ascherio A. Circumstances of post-neonatal deaths in Ceara, Northeast Brazil: mothers' health care-seeking behaviors during their infants' fatal illness. *Soc Sci Med.* 2000;51:1675-93.
22. al Fadil SM, Alrahman SH, Cousens S, Bustreo F, Shadoul A, Farhoud S, et al. Integrated management of childhood illnesses strategy: compliance with referral and follow-up recommendations in Gezira State, Sudan. *Bull World Health Organ.* 2003;81:708-16.
23. Barroso RG, Machado C. [Definitions, dimensions and determinants of parenting]. *Psychologica.* 2010;52:211-29.
24. Chung EK, McCollum KF, Elo IT, Lee HJ, Culhane JF. Maternal depressive symptoms and infant health practices among low-income women. *Pediatrics.* 2004;113:e523-9.
25. Mandl KD, Tronick EZ, Brennan TA, Alpert HR, Homer CJ. Infant health care use and maternal depression. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153:808-13.
26. Minkovitz CS, Strobino D, Scharfstein D, Hou W, Miller T, Mistry KB, et al. Maternal depressive symptoms and children's receipt of health care in the first 3 years of life. *Pediatrics.* 2005;115:306-14.
27. Falceto OG, Giugliani ER, Fernandes CL. Influence of parental mental health on early termination of breast-feeding: a case-control study. *J Am Board Fam Pract.* 2004;17:173-83.
28. Maguire-Jack K, Showalter K. The protective effect of neighborhood social cohesion in child abuse and neglect. *Child Abuse Negl.* 2016;52:29-37.
29. Matijasevich A, Victora CG, Barros AJ, Santos IS, Marco PL, Albernaz EP, et al. Widening ethnic disparities in infant mortality in southern Brazil: comparison of 3 birth cohorts. *Am J Public Health.* 2008;98:692-8.
30. Leal MdC, da Gama SG, da Cunha CB. Desigualdades raciais, sociodemográficas e na assistência ao pré-natal e ao parto, 1999-2001. *Rev Saude Publica.* 2005;39:100-7.
31. Farias YN, Leite IdC, Siqueira MAMTd, Cardoso AM. [Ethnic and racial inequalities in hospital admissions due to avoidable causes in under-five Brazilian children, 2009-2014]. *Cad Saude Publica.* 2019;35S:e00001019.
32. Brazil. National health and nutrition survey of indigenous peoples. Final report. Rio de Janeiro: Ministry of Health; 2009.
33. Goldani MZ, Mosca PR, Portela AK, Silveira PP, Silva ChD. O impacto da transição demográfico-epidemiológica na saúde da criança e do adolescente do Brasil. *Rev HCPA* 2012;32:49-57.
34. Malta DC, Mascarenhas MD, Bernal RT, Viegas AP, de Sá NN, da Silva Junior JB. [Accidents and violence in childhood: survey evidence of emergency care for external causes--Brazil, 2009]. *Cien Saude Colet.* 2012;17:2247-58.
35. Benzeval M, Bond L, Campbell M, Egan M, Lorenc T, Petticrew M, et al. How does money influence health? Joseph Rowntree Foundation; 2014.
36. United Nations Children's Fund (UNICEF) WHO, International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank. Levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2021 edition of the joint child malnutrition estimates. New York: United Nations Children's Fund; 2021. Contract No.: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
37. Most recent stillbirth, child and adolescent mortality estimates. 2020. [Cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://child-mortality.org/>.
38. Nations U. The sustainable development agenda 2020. [Cited 2021 Nov 1]. Available from: <http://www.un.org/sustainabledevelopment/development-agenda/>.
39. Duarte CM. [Health policy effects on infant mortality trends in Brazil: a literature review from the last decade]. *Cad Saude Publica.* 2007;23:1511-28.

40. World Health Organization. The global health observatory 2021. [Cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/deaths-per-1-000-live-births>.
41. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e37-46.
42. Blencowe H, Krusevec J, de Onis M, Black RE, An X, Stevens GA, et al. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e849-60.
43. Child malnutrition estimates (global and regional). 2021.[Cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/malnutrition/>.
44. Pereira M, Oliveira AM. Poverty and food insecurity may increase as the threat of COVID-19 spreads. *Public Health Nutr*. 2020;23:3236-40.
45. UNICEF. COVID-19 and children: UNICEF data hub 2021.[Cited 2021 Nov 1]. Available from: https://data.unicef.org/covid-19-and-children/?utm_source=UNICEF%20Data&utm_medium=homepage&utm_campaign=COVID19-hub-unicef-data-hero-image.
46. World Food Programme. WFP Global Update on COVID-19: November 2020. Rome, Italy; 2020.
47. Singh DR, Sunuwar DR, Shah SK, Sah LK, Karki K, Sah RK. Food insecurity during COVID-19 pandemic: A genuine concern for people from disadvantaged community and low-income families in Province 2 of Nepal. *PLOS ONE*. 2021;16:e0254954.
48. Poudel K, Subedi P. Impact of COVID-19 pandemic on socioeconomic and mental health aspects in Nepal. *Int J Soc Psychiatry*. 2020;66:748-55.
49. Rasella D, Aquino R, Santos CA, Paes-Sousa R, Barreto ML. Effect of a conditional cash transfer programme on childhood mortality: A nationwide analysis of Brazilian municipalities. *Lancet*. 2013;382:57-64.
50. Rivera JA, Sotres-Alvarez D, Habicht JP, Shamah T, Villalpando S. Impact of the Mexican program for education, health, and nutrition (Progresa) on rates of growth and anemia in infants and young children: a randomized effectiveness study. *Jama*. 2004;291:2563-70.
51. Attanasio O, Mesnard A. The impact of a conditional cash transfer programme on consumption in Colombia. *Fiscal Studies*. 2006;27:421-42.
52. Masho SW, Cha S, Chapman DA, Chelmos D. Understanding the role of violence as a social determinant of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:183.e1-7.
53. Blas E, Kurup AS. Equity, social determinants and public health programmes. Geneva: WHO Press; 2010. 300 p.
54. Szreter S. The Importance of Social Intervention in Britain's Mortality Decline c.1850-1914: a Re-interpretation of the Role of Public Health. *Social History of Medicine*. 1988;1:1-38.
55. Wickham S, Anwar E, Barr B, Law C, Taylor-Robinson D. Poverty and child health in the UK: using evidence for action. *Arch Dis Child*. 2016;101:759.
56. Rasella D. Impact of the Water for All Program (PAT) on childhood morbidity and mortality from diarrhea in the Bahia State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2013;29:40-50.
57. Whitney R, Centrone WA, Mamani HS, Falkenstein K, Levine RS, Harris J, et al. Impact of a collaborative childhood anaemia intervention programme in Peru. *Trop Med Int Health*. 2021;26:680-6.
58. Ramos D, da Silva NB, Ichihara MY, Fiaccone RL, Almeida D, Sena S, et al. Conditional cash transfer program and child mortality: A cross-sectional analysis nested within the 100 Million Brazilian Cohort. *PLoS Med*. 2021;18:e1003509.
59. Barber SL, Gertler PJ. The impact of Mexico's conditional cash transfer programme, Oportunidades, on birthweight. *Trop Med Int Health*. 2008;13:1405-14.
60. Cooper JE, Benmarhnia T, Koski A, King NB. Cash transfer programs have differential effects on health: A review of the literature from low and middle-income countries. *Soc Sci Med*. 2020;247:112806.
61. Victora CG, Barros FC, Assunção MC, Restrepo-Méndez MC, Matijasevich A, Martorell R. Scaling up maternal nutrition programs to improve birth outcomes: a review of implementation issues. *Food Nutr Bull*. 2012;33:56-26.
62. Aquino R, de Oliveira NF, Barreto ML. Impact of the family health program on infant mortality in Brazilian municipalities. *Am J Public Health*. 2009;99:87-93.
63. Hone T, Rasella D, Barreto ML, Majeed A, Millett C. Association between expansion of primary healthcare and racial inequalities in mortality amenable to primary care in Brazil: A national longitudinal analysis. *PLoS Med*. 2017;14:e1002306.



ARTIGO DE REVISÃO

O impacto do meio ambiente nos distúrbios do neurodesenvolvimento na primeira infância

Mônica Ayres de Araújo Scattolin ^{a,*}, Rosa Miranda Resegue ^b,
Maria Conceição do Rosário ^c

^a Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Departamento de Reprodução Humana e Infância, São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Disciplina de Pediatria Geral e Comunitária, São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina, Departamento de Psiquiatria, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 14 de outubro de 2021; aceito em 4 de novembro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Ambiente;
Desenvolvimento infantil;
Distúrbios psiquiátricos;
Saúde mental;
Transtornos do neurodesenvolvimento

Resumo

Objetivos: Revisar a literatura sobre o impacto ambiental nos transtornos mentais, comportamentais e de neurodesenvolvimento em crianças.

Fontes de dados: Revisão não sistemática de artigos publicados na base de dados MEDLINE-PubMed utilizando os termos *environment and mental health* ou *psychiatric disorders* ou *neurodevelopmental disorders*.

Síntese dos dados: A psicopatologia surge em diferentes momentos do desenvolvimento como resultado de interações complexas entre a natureza e a criação e pode impactar cada pessoa de maneiras diferentes durante a infância e determinar os desfechos na idade adulta. A saúde mental está interligada à saúde física e é fortemente influenciada por fatores culturais, sociais e econômicos. A prevalência mundial de transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes é de 13,4%, e os mais frequentes são os transtornos de ansiedade, transtornos de comportamento disruptivo, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e depressão. O neurodesenvolvimento começa no estágio embrionário e continua até a idade adulta com diferenças genéticas, exposição ambiental e tempo de desenvolvimento agindo sinergicamente e de maneira contingente. As experiências na infância têm sido associadas a uma desregulação do circuito imunológico neuroendócrino que resulta em alterações do cérebro durante períodos sensíveis. Além disso, o ambiente pode desencadear modificações no epigenoma da célula em diferenciação, levando a alterações na estrutura e função dos órgãos. Mais de 200 milhões de crianças com menos de 5 anos não estão atingindo seu potencial de desenvolvimento em razão da exposição a múltiplos fatores de risco, incluindo pobreza, desnutrição e ambientes domésticos inseguros.

Conclusões: O apoio contínuo para promover um ambiente protetor que compreenda interações eficazes entre pais e filhos é a chave para minimizar os efeitos dos distúrbios do neurodesenvolvimento ao longo da vida.

2255-5536/© 2021 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. 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.2021.11.002>

* Autor para correspondência.

E-mail: maascattolin@pucsp.br (M.A.A. Scattolin).

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

Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), não há saúde sem saúde mental. A saúde mental é um componente essencial da saúde geral e do bem-estar. Por outro lado, a psicopatologia surge em diferentes estágios do desenvolvimento e como resultado das complexas interações entre a natureza (*nature*) e a criação (*nurture*), e pode impactar cada pessoa de maneiras diferentes ao longo da infância e determinar os desfechos na vida adulta.¹

Uma metanálise de 41 estudos realizados entre 1985 e 2012 estimou que a prevalência mundial de transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes era de 13,4%, e que os transtornos mais frequentes eram: transtornos de ansiedade (afetando 6,5%); transtornos disruptivos do comportamento (5,7%); transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (3,4%) e transtorno depressivo (2,6%).² Esses números são ainda maiores quando os autores consideram a prevalência de crianças que não preenchem todos os critérios diagnósticos para um transtorno, mas que apresentam sintomas clínicos, com prevalência estimada de 26% em crianças.³

Os transtornos psiquiátricos também têm sido descritos como transtornos mentais, comportamentais e/ou do neurodesenvolvimento (MBDDs, *mental, behavior and/or neurodevelopmental disorders*), e muitos estudos relatam que são muito frequentes. A maioria deles começa no início da vida. Por exemplo, um estudo nacionalmente representativo nos EUA relatou que 17,4% das crianças de 2 a 8 anos tinham um diagnóstico psiquiátrico.⁴ A maior metanálise sobre a idade de início dos transtornos psiquiátricos observou que o início de um primeiro transtorno mental ocorre antes dos 14 anos em um terço dos indivíduos com transtorno do espectro autista (TEA) surgindo na primeira infância, enquanto o TDAH surge nos anos pré-escolares. Em contraste, os transtornos de ansiedade surgem na infância e atingem o pico no início da adolescência, com os transtornos de ansiedade da separação emergindo antes da ansiedade generalizada.⁵

No Brasil, um estudo recente avaliou amostra representativa de crianças de 4 a 5 anos de idade em Embu das Artes/SP, e constatou que pelo menos 25% das crianças pré-escolares apresentavam sintomas psiquiátricos. Além disso, as crianças com transtornos mentais, comportamentais e/ou de neurodesenvolvimento (MBDD) nessa amostra enfrentaram maior estresse parental, psicopatologia parental (ou seja, ansiedade e/ou depressão) e menor capital social, quando comparadas a crianças sem esses transtornos.⁶

Muitos estudos também relataram que as taxas de prevalência variavam de acordo com as condições sociais e ambientais em que as crianças viviam. Por exemplo, as estimativas de transtornos mentais, comportamentais e/ou do neurodesenvolvimento variaram de 13,9% entre as crianças nos níveis de renda mais altos a 22,1% naquelas nos níveis de renda mais baixos. Outros fatores que aumentaram as taxas de prevalência foram: ter um dos pais com transtorno psiquiátrico; pais com problemas financeiros e/ou de emprego; falta de acesso aos serviços de saúde; falta de apoio da família/e/ou da vizinhança; e morar em um bairro com recursos sociais limitados (como calçadas, parques, centros comunitários ou bibliotecas.⁴

Décadas de estudos epidemiológicos, clínicos, de desenvolvimento e de pesquisa básica demonstraram que o meio ambiente tem um forte impacto no desenvolvimento físico, cognitivo, social e emocional, bem como na saúde mental de todos os indivíduos ao longo da vida. Avanços no entendimento do risco ambiental e dos fatores de proteção para a saúde mental têm causado uma mudança significativa de paradigmas, transpondo a velha questão natureza-criação para um modelo não linear, multissistêmico e dialético, onde natureza e criação contribuem mutuamente.⁷

O objetivo principal deste artigo foi revisar e descrever os principais achados da literatura sobre o impacto ambiental nos distúrbios do neurodesenvolvimento na infância.

O modelo bioecológico

De acordo com a OMS, mais de 200 milhões de crianças com menos de 5 anos não estão atingindo seu potencial de desenvolvimento em razão da exposição a múltiplos fatores de risco, incluindo pobreza, desnutrição e ambientes domésticos inseguros.⁸

No modelo bioecológico proposto por Bronfenbrenner, o ambiente onde a criança vive é dinâmico e composto por sistemas classificados de acordo com a proximidade com a criança, um influenciando e sendo influenciado pelos outros. Nesse “ambiente ecológico”, a criança tem papel ativo em seu próprio processo de desenvolvimento, e algumas características vão influenciar neste desenvolvimento.⁹ A importância dos diferentes contextos no desenvolvimento infantil pode ser exemplificada em uma versão simplificada do modelo de Bronfenbrenner (fig. 1); por exemplo, a criança vive em uma família que fun-

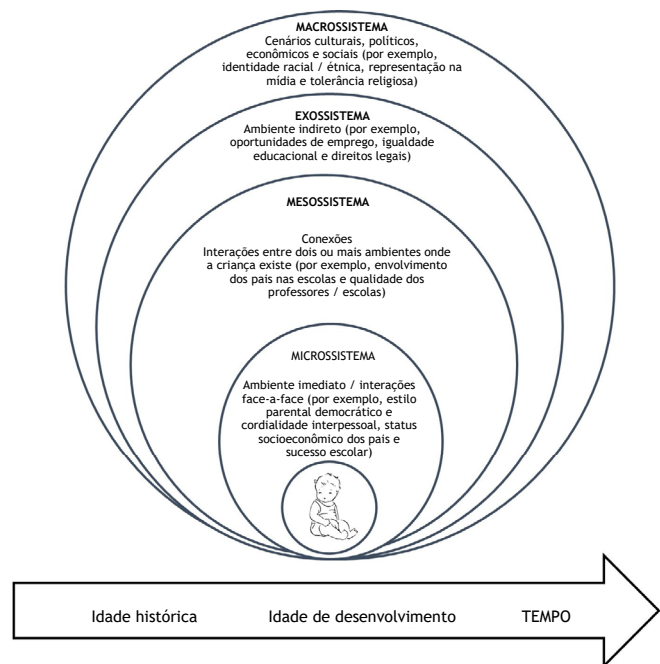


Figura 1 Versão simplificada do modelo de Bronfenbrenner de pessoa-processo-contexto tempo.

ciona em uma sociedade, e é essencial que as famílias recebam apoio da comunidade para fornecer cuidados de criação eficazes. Além disso, os atributos individuais (ou seja, temperamento, inteligência, habilidades de resolução de problemas, regulação emocional, comunicação verbal, habilidades sociais, empatia, autoconfiança, identidade étnica positiva, religiosidade e compromisso educacional) estão interligados com fatores ambientais, como o *status* social e econômico.

Exposição muito precoce a fatores ambientais

O ambiente pré-natal pode desencadear modificações no epigenoma da célula em diferenciação, levando a alterações na estrutura e função dos órgãos. O baixo crescimento fetal, por exemplo, é um marcador importante de um ambiente intrauterino adverso e tem sido associado a riscos aumentados de atrasos no desenvolvimento e/ou transtornos psiquiátricos. Fatores como idade da mãe, nível socioeconômico, saúde física e mental materna e abuso de substâncias podem afetar o crescimento fetal.¹⁰

A prematuridade é um evento adverso que contribui para o baixo desenvolvimento socioemocional. O cérebro do prematuro pode apresentar distúrbios dismaturacionais, como alterações na eficácia sináptica, perda de volume, ventrículos aumentados e alterações na mielinização.¹¹ Os efeitos da prematuridade são vistos em todos os subgrupos de idade gestacional, mas uma metanálise demonstrou que crianças com peso extremamente baixo ao nascer têm associação mais robusta com desatenção, hiperatividade e problemas de internalização na infância e adolescência e taxas mais altas de problemas sociais, depressão e ansiedade na idade adulta.¹² Além disso, crianças prematuras têm taxas mais altas de problemas emocionais e comportamentais ao entrar na escola, e até mesmo pré-escolares com histórico de prematuridade mostraram uma chance duas vezes maior de estar acima dos pontos de corte internacionais em um instrumento de triagem socioemocional (*Ages and Stages Questionnaire - Social Emotional*) em uma amostra epidemiológica de meio urbano no Brasil.¹³

A exposição intrauterina a abuso de substâncias, fumo, estresse psicológico materno e/ou transtornos psiquiátricos dos pais durante a gravidez pode ter forte impacto negativo não apenas durante a gravidez, mas ao longo da vida. Por exemplo, o abuso de substâncias na fase intrauterina ou a exposição ao tabaco podem afetar a expressão gênica de genes reguladores do cérebro fetal selecionados, responsáveis pelo crescimento do cérebro, mielinização e migração neuronal, alterando a estrutura e função do cérebro. O tabagismo pré-natal foi associado a maior risco de transtorno bipolar, TDAH, depressão e dependência na vida adulta.¹⁴

A ansiedade materna pré-natal aumenta a exposição fetal ao cortisol materno. Essa exposição afeta o neurodesenvolvimento da prole afetando a amígdala, o córtex pré-frontal e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, o que pode aumentar o risco de problemas de saúde mental e comportamental em fase posterior da vida.¹⁵

A exposição a altas taxas de poluição do ar durante a gravidez tem sido associada a alterações na metilação do DNA global e locus-específica e ao encurtamento do comprimento dos telômeros. Além disso, a exposição a baixas doses de produtos químicos durante a gravidez e/ou na primeira infância tem um

impacto maior na saúde do que a exposição a altas doses aos mesmos produtos químicos durante a idade adulta. Exemplos de produtos químicos considerados tóxicos incluem pesticidas organofosforados, bifenilos policlorados, fenóis (incluindo bisfenol A), ftalatos e certos metais.¹⁶

As primeiras interações face-a-face entre a criança e seus principais cuidadores

Para atingir todo o seu potencial, as crianças precisam experimentar os cinco componentes inter-relacionados e indivisíveis dos cuidados de criação: boa saúde, nutrição adequada, proteção e segurança, cuidado responsivo e oportunidades de aprendizagem. Os cuidados de criação podem reduzir os efeitos prejudiciais da desvantagem social na estrutura e função do cérebro, o que, por sua vez, melhora a saúde e o desenvolvimento das crianças.¹⁷

Os cuidados de criação e o apoio de cuidadores adultos são essenciais para a sobrevivência dos bebês humanos. Desde os estudos de Bowlby, foi estabelecido que os bebês desenvolvem vínculos ou apegos que desempenham um papel fundamental no desenvolvimento normal e que um vínculo seguro com cuidadores melhora a capacidade de conectividade emocional, a capacidade de construir relacionamentos seguros e protegidos e o desenvolvimento de autoestima positiva mais tarde na vida.¹⁸ Ao contrário, uma metanálise envolvendo mais de 5.000 indivíduos encontrou uma associação significativa entre apego inseguro e problemas de externalização (p. ex., hiperatividade e/ou agressão), com efeitos maiores em meninos.¹⁹

Os estudos dos adotados ingleses e romenos acompanharam crianças adotadas por famílias no Reino Unido após viverem em orfanatos romenos durante o regime de Ceausescu. Os relatórios iniciais documentaram um efeito generalizado da privação sobre o desenvolvimento cognitivo e social para a maioria das crianças que foram recuperadas até a idade de 6 anos. No entanto, crianças que passaram mais de seis meses em instituições romenas subsequentemente exibiram uma combinação grave e altamente prejudicial de taxas mais elevadas de sintomas de distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo TDAH, TEA e um padrão de amizade indiscriminada com estranhos e falta de seletividade em comportamentos relacionados ao apego que persistiu até faixa etária de jovens adultos.²⁰

Mais recentemente, a pesquisa sobre apego associou as consequências de um apego inseguro a outros fatores de mediação, como habilidades de autorregulação. A autorregulação pode ser definida como a capacidade de ajustar comportamentos pessoais por meio do controle de pensamentos, sentimentos, impulsos e desempenho para atingir objetivos específicos.²¹ O desenvolvimento de habilidades de autorregulação depende muito das interações pais-filhos e do estilo de apego. O apego inseguro reduz o esforço da criança para se autorregular de maneira coerente e flexível. Além disso, as dificuldades de autorregulação têm sido associadas a gravidez na adolescência, dependência de drogas, fracasso escolar, violência doméstica, depressão, ansiedade e estresse.²¹

Além disso, o bem-estar da criança está intimamente ligado à saúde mental de seus cuidadores. A saúde mental dos pais atua como um barreira ou fator de proteção contra adversidades e promove o desenvolvimento na primeira infância. Ao contrário, ter um genitor com um transtorno psiquiátrico, como a depressão, é um forte fator de risco para transtornos disruptivos e/ou

depressivos na progênie.²² Um estudo transversal recente de base populacional com 3.566 crianças de 0 a 66 meses realizado no Ceará encontrou uma prevalência de 8,4% de transtorno psiquiátrico materno e uma associação desses diagnósticos com escores mais baixos de desenvolvimento infantil.²³

Chang et al. (2007) acompanharam por dez anos uma coorte e observaram que os efeitos adversos da depressão materna sobre seus filhos também foram afetados por outras variáveis, como idade da criança, sexo e raça/etnia; nível de escolaridade materna e idade materna no parto; número de filhos; condição de pobreza; residência urbana; e presença dopai na residência.

Os estudos acima reforçam a necessidade de avaliar as trajetórias individuais ao longo do tempo e a relevância da implementação de intervenções preventivas que melhorem a qualidade da interação cuidador-criança.

Nesse contexto, a American Academy of Pediatrics destaca a importância da avaliação da saúde mental e da adaptação à parentagem. Por exemplo, a depressão perinatal é um transtorno depressivo com um episódio ocorrendo durante a gravidez ou no primeiro ano após o nascimento da criança. A prevalência geral é de 12%, mas essas taxas são mais altas para mulheres com baixa renda (prevalência de 25%) e para mães adolescentes de baixa renda (40 a 60%). Portanto, as recomendações incluem triagem para depressão perinatal durante as consultas de puericultura aos 1, 2, 4 e 6 meses de todos os novos pais, independentemente do sexo ou estado civil, e encaminhamentos apropriados para os cuidados necessários.²⁴

O ambiente familiar tem grande impacto no desenvolvimento das crianças, uma vez que os pais são a influência mais duradoura na vida das mesmas, e os métodos de criação dos filhos podem afetar significativamente a incidência de externalização dos mesmos (p. ex., hiperatividade, comportamentos de quebra de regras e/ou agressão) e internalização (p. ex., ansiedade, afastamento e/ou depressão) dos sintomas.²⁵ Os métodos de criação dos filhos também são chamados de “estilos parentais” e podem ser definidos como uma constelação de atitudes e comportamentos parentais em relação aos filhos ou como o contexto que modera a influência de práticas parentais específicas sobre a criança.²⁶ Os estilos parentais podem ser classificados como:

- **Autoritário:** caracterizado por alta exigência e baixa capacidade de responsividade, regras firmemente aplicadas e forte controle sobre a autonomia das crianças
- **Permissivo:** baixa demanda e alta responsividade, falta de monitoramento, controle e disciplina, mas é caloroso e acolhedor
- **Negligente:** baixo em responsividade e exigências
- **Superprotetor:** baixa exigência e interferência no desenvolvimento gradual da independência e autossuficiência
- **Autoritativo:** os pais são exigentes e responsivos, permitindo que os filhos desenvolvam autonomia, fornecendo não apenas apoio e afeto, mas também regras claramente definidas e disciplina consistente.

Embora o estilo parental autoritativo tenha demonstrado ser o ideal e relacionado a resultados positivos para os filhos, como autossuficiência e adaptação, os pais podem mudar de um estilo parental para outro em diferentes situações.²⁶ Por exemplo, as maneiras como os pais interagem com os filhos são fortemente influenciadas por fatores de estresse. O estresse

parental é um conceito multidimensional, cumulativo, altamente influenciado pelo ambiente e pode ser classificado em três domínios: domínio parental, infantil e contextual.²⁷ Pais de filhos prematuros ou com história de eventos adversos no período neonatal ou com doenças crônicas apresentam maior incidência de estresse.^{12,27}

A baixa renda também pode afetar as crianças, limitando os recursos materiais ou aumentando o sofrimento interpessoal familiar. Os pais que enfrentam problemas econômicos correm risco maior de sofrimento emocional (p. ex., depressão, ansiedade, raiva) e, conseqüentemente, maior conflito entre os cuidadores, o que, por sua vez, interrompe a parentagem de apoio. Essas rupturas nos relacionamentos podem levar a maior frequência de comportamentos parentais marcados por hostilidade, irritabilidade, rejeição, coerção ou comportamentos disciplinares explosivos e inconsistentes.²⁸

Todos esses estudos relatados reforçam a necessidade de desenvolver e implementar intervenções que empoderem os pais como promotores do desenvolvimento integral de seus filhos, reduzindo seus escores de estresse e sintomas psicopatológicos. É importante estimular a participação de pediatras e outros profissionais de saúde e educação na triagem desses potenciais fatores de risco e também em atividades de apoio aos pais e identificação das dificuldades e potencialidades das crianças.

Impacto do mesossistema, exossistema e macrosistema

As crianças estão expostas não apenas à influência dos pais, mas também às experiências proporcionadas por outros membros da família, amigos, professores, colegas, membros da comunidade e instituições sociais.

A exposição às relações aluno-professor e aluno-colegas tem sido associada ao funcionamento acadêmico e comportamental em longo prazo. Experiências negativas com colegas (rejeição, negligência e falta de amigos durante o Ensino Fundamental) têm sido associadas a níveis mais elevados de solidão, autoestima negativa, depressão, ansiedade, evasão escolar e comportamentos antissociais.²⁹

A exposição a alguns fatores definidos como experiências adversas na infância (ACE, do inglês *adverse childhood experiences*) tem sido associada a efeitos deletérios no desenvolvimento infantil. Esse termo foi utilizado inicialmente em um estudo que investigou o impacto do abuso e da negligência na infância e dos desafios domésticos em desfechos posteriores de saúde e bem-estar. O estudo original investigou tipos traumáticos a nível pessoal (p. ex., abuso físico, abuso verbal, abuso sexual, negligência física e emocional) e familiar (p. ex., um genitor alcoólatra, violência doméstica, um membro da família na prisão ou com diagnóstico de doença mental e a ausência de um genitor em razão de divórcio, morte ou abandono).³⁰

Os resultados do estudo descreveram não apenas que o trauma na infância era muito comum, mas mostraram que conforme o número de ACE aumenta, aumenta também o risco de desfechos negativos de saúde e bem-estar na vida adulta. Havia uma ligação direta entre o trauma na infância e o início de depressão, suicídio, ter comportamento violento e/ou ser vítima de violência na idade adulta.³⁰ É importante mencionar que aproximadamente um terço dos transtornos mentais em todo o mundo são atribuíveis à exposição a experiências adversas na infância.³¹

Uma abordagem mais recente investigou o impacto das adversidades no início da vida. Elas são definidas como experiências que requerem uma adaptação significativa da criança em desenvolvimento em termos dos sistemas psicológico, social e de neurodesenvolvimento e que estão fora do ambiente normal esperado.³²

As adversidades no início da vida têm sido associadas a uma desregulação do circuito neuroendócrino-imune, que resulta em alterações do cérebro e/ou outros sistemas orgânicos durante os períodos sensíveis de desenvolvimento.³³ Exemplos de adversidades associadas ao baixo nível socioeconômico incluem privação material (variando desde a falta de oportunidades de ter um ambiente cognitivamente enriquecido na forma de brinquedos e livros até a qualidade e quantidade de oportunidades educacionais iniciais); ambiente de linguagem menos complexo; estresse psicossocial (que pode estar associado a violência interpessoal, aglomeração ou violência de bairro) e exposição mais frequente a produtos químicos tóxicos, como fumaça do tabaco.³⁴

O efeito adverso da pobreza é mais bem compreendido por meio de uma abordagem multidimensional, como o Índice de Bem-Estar Infantil criado pela UNICEF, que utiliza fatores relacionados à pobreza da renda infantil/privação monetária, saúde e segurança, educação, relações com pares e familiares, habitação e meio ambiente. Pickett et al. compararam as taxas de bem-estar infantil em países ricos e mostrou que o bem-estar era mais baixo onde as taxas de pobreza infantil eram mais altas. No entanto, as taxas de pobreza infantil foram altamente correlacionadas com o grau de desigualdade de renda, concluindo que o bem-estar de uma criança é altamente dependente da redução da desigualdade.³⁵

No Brasil, uma publicação do UNICEF mostrou que, apesar das mudanças importantes nas últimas décadas, 27 milhões de crianças e adolescentes ainda vivenciam privações múltiplas e 10,2 milhões de crianças vivenciam privações extremas. Destas, 18 e 10,2 milhões, respectivamente, são negras.³⁶ Esses dados provavelmente pioraram após a pandemia de COVID-19, uma vez que muitas famílias tiveram redução significativa em sua renda familiar durante o período pandêmico.

Neurociência do impacto ambiental no desenvolvimento infantil

O neurodesenvolvimento começa na fase embrionária e continua até a idade adulta. O cérebro é o órgão primário de estresse e adaptação, responsável por interpretar e regular as respostas comportamentais, neuroendócrinas, autonômicas e imunológicas aos eventos (adversos ou protetores), mudando estrutural e funcionalmente em resposta a adversidades significativas ou experiências positivas. A interconexão entre essas experiências e as respostas individuais a elas durante os primeiros anos de vida será a base para todos os processos de desenvolvimento futuros.³⁷

O cérebro é extremamente plástico na primeira infância, mas essa plasticidade aumentada também resulta em aumento da vulnerabilidade a todos os tipos de experiências. A natureza e o momento dessas experiências influenciam o curso do cérebro em desenvolvimento de muitas maneiras, especialmente se ocorrerem durante os “períodos sensíveis ou críticos”. Os períodos sensíveis podem ser definidos como janelas restritas de desenvolvimento quando as experiências

têm forte influência na formação do circuito neural. Os períodos críticos representam uma janela de oportunidade curta e bem definida, durante a qual a exposição aos estímulos ambientais causa mudanças irreversíveis na função e estrutura do cérebro.³⁷

Durante a primeira infância, há cascatas desses períodos sensíveis para domínios de desenvolvimento complexos específicos.³⁸ A identificação desses períodos é a chave para entender como o momento dos eventos ambientais pode aumentar o risco de desenvolvimento aberrante.

Pesquisas com roedores e primatas não humanos demonstraram que os efeitos das experiências adversas têm como alvo as estruturas cerebrais que estejamintimamente envolvidas no estresse fisiológico e no comportamento, como a amígdala, o córtex pré-frontal e o hipocampo.³⁹

Para melhor entender como o tipo e o momento das experiências ambientais influenciam o cérebro, é essencial compreender os dois contextos diferentes nos quais a neuroplasticidade ocorre:

- Expectativa de experiência: o cérebro se desenvolve ao longo da evolução para “esperar” algumas experiências estimulantes iniciais e as utiliza para moldar as respostas neurais. Por exemplo, recém-nascidos saudáveis precisam de estímulos visuais para desenvolver o sistema visual, e recém-nascidos que não recebem tal informação desenvolvem cegueira permanente (p. ex., catarata congênita)
- Dependente da experiência: essa definição de neuroplasticidade afirma que a exposição a diferentes experiências pode produzir diferentes desfechos de desenvolvimento. Por exemplo, estudos têm mostrado que lactentes cujas mães sofrem de depressão pós-parto têm mais dificuldade em reconhecer expressões emocionais do que aqueles cujas mães não estão deprimidas, provavelmente porque mães deprimidas expressam um número menor de expressões faciais diferentes.⁴⁰

Em uma série de estudos com primatas não humanos, bebês foram separados de suas mães em uma idade precoce e criados isolados ou com seus pares. Esses animais separados exibiam sintomas de depressão e estereotípias motoras, tendiam a ser ansiosos, impulsivos e exibiam respostas anormais ao estresse quando adultos. Entretanto, os animais criados com pares aparentavam reverter muitos dos efeitos negativos da separação materna precoce.³⁹

A seguir, os autores apresentam um resumo de três maneiras diferentes nas quais a poderosa e complexa interação entre os genes e o ambiente pode ocorrer:¹⁵

- Correlações gene-ambiente: neste caso, genes que influenciam uma característica também influenciam a exposição ao risco ambiental. Por exemplo, uma mãe com altos níveis de ansiedade também exibirá comportamentos ansiosos em casa, o que acabará por influenciar a criança

- Interações genótipo-ambiente: ocorrem quando o genótipo da pessoa tem um efeito na resposta a fatores ambientais. Portanto, os indivíduos com um polimorfismo de gene “sensível” correm um risco maior se expostos a um ambiente predisponente do que os indivíduos com um polimorfismo de gene “insensível”. Por exemplo, indivíduos com pelo menos uma cópia do alelo curto da região promotora do polimorfismo do gene do transportador de serotonina (5-HTT) (em contraste com pesosos com alelos muito longos) eram mais propensos a serem

diagnosticados com depressão. Além disso, quando as crianças (com 52 meses) tinham o alelo 5-HTT curto e suas mães tinham um cuidado pouco responsivo, as crianças eram menos competentes em habilidades acadêmicas, envolvimento escolar e função social com colegas do que aquelas cujas mães tinham cuidado mais responsivo.⁴¹ Curiosamente, a boa responsividade materna não teve efeito em crianças com dois alelos longos.⁴¹

- Processos epigenéticos reguladores de genes: as experiências iniciais da vida podem modificar a função da cromatina, afetando a expressão gênica. Um modo pelo qual isso acontece é por meio da metilação do DNA, que funciona como memória molecular de cada ambiente individual. Por exemplo, o tabagismo materno durante a gravidez influencia as diferenças na metilação do DNA no nascimento, com efeitos que podem persistir durante toda a vida e também podem ter efeitos transgeracionais potenciais.¹⁴

Uma abordagem equilibrada para compreender como os genes e as condições ambientais interagem concentra-se no estudo da resiliência e dos fatores de risco, considerando que as diferenças genéticas, a exposição ambiental e o momento de desenvolvimento agem de maneira sinérgica e contingente. Nesse contexto, uma boa saúde é o resultado das interações entre as principais influências de proteção e de risco durante os estágios de desenvolvimento críticos ou sensíveis.

Quando há um equilíbrio entre os fatores de proteção e de risco, há uma via de desenvolvimento neurológico saudável. Ao contrário, quando há atrasos ou desvios nessas vias do neurodesenvolvimento, a pessoa tem uma chance muito maior de ter um distúrbio do neurodesenvolvimento, que pode começar por meio da apresentação de sintomas nos primeiros anos da infância ou muito mais tarde na vida.³⁴

A co-ocorrência de fatores de risco e de proteção embaraça a identificação dos elementos específicos responsáveis pelo aparecimento e continuidade dos problemas de saúde mental. Fatores distais (ou seja, fatores não específicos que afetam a probabilidade de riscos subsequentes) trabalham em conjunto com as causas proximais por meio de um modelo probabilístico que é condicionado por questões como intensidade, contexto e momento.¹ Portanto, nenhuma influência no desenvolvimento, seja biológica ou ambiental, deve ser considerada rigidamente determinística.

Há uma série de intervenções baseadas em evidências concentradas em cuidados de criação que foram adaptados para crianças de alto risco devido ao baixo nível socioeconômico e estimulação limitada em casa ou crianças com distúrbios do neurodesenvolvimento ou nascimento prematuro. Essas intervenções são baseadas no poder dos programas de apoio aos pais que promovem cuidados de criação, particularmente aqueles que utilizam várias técnicas de mudança de comportamento.⁴²

Uma metanálise que avaliou a eficácia de programas parentais comportamentais e cognitivo-comportamentais baseados em grupos para melhorar os problemas de conduta infantil, saúde mental dos pais e habilidades parentais encontrou melhoras significativas na saúde mental dos pais e habilidades parentais positivas. O treinamento dos pais também produziu uma redução estatisticamente significativa nas práticas parentais negativas ou severas.⁴³

Os distúrbios do neurodesenvolvimento com início precoce tendem a ser mais graves, principalmente se não forem identificados e tratados precocemente. Portanto, ferramentas de triagem e intervenções precoces podem permitir vias mais eficazes de cuidados de saúde, educacionais e sociais, agindo antes que os problemas de saúde se agravem ou evitando seu aparecimento e reduzindo as iniquidades de desenvolvimento.⁴⁴

Além disso, é importante que as intervenções na primeira infância também incluam estratégias para reduzir a desigualdade social. Esses programas podem levar a níveis mais elevados de capital humano e mobilidade social e têm vantagens econômicas, uma vez que o retorno do investimento na primeira infância é muito maior do que o investimento em idades posteriores.³⁵

Conclusões

Um robusto corpo de evidências confirma a importância da qualidade das experiências na infância sobre a saúde ao longo da vida. Essas experiências ocorrem em múltiplos sistemas, fortemente influenciados por fatores de risco e proteção, como fatores culturais, sociais e econômicos, identidade étnica, apoio parental e social.

Todos os pais são capazes de promover o desenvolvimento integral de seus filhos, desde que tenham as condições sociais adequadas para o desenvolvimento. É importante reconhecer que o apoio contínuo à promoção de um ambiente protetor que inclua uma interação eficaz entre pais e filhos é a chave para minimizar os efeitos dos distúrbios do neurodesenvolvimento na primeira infância.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Kieling C, Baker-Henningham H, Belfer M, Conti G, Ertem I, Omigbodun O, et al. Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action. *Lancet*. 2011;378:1515-25.
2. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56:345-65.
3. Foy JM, Green CM, Earls MF; Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health, Mental Health Leadership Work Group. Mental Health Competencies for Pediatric Practice. *Pediatrics*. 2019;144:e20192757.
4. Cree RA, Bitsko RH, Robinson LR, Holbrook JR, Danielson ML, Smith C, et al. Health Care, Family, and Community Factors Associated with Mental, Behavioral, and Developmental Disorders and Poverty Among Children Aged 2-8 Years - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:1377-83.
5. Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2021 Jun 2. doi: 10.1038/s41380-021-01161-7. Epub ahead of print. PMID: 34079068.
6. Caetano SC, Ribeiro MV, Askari MS, Sanchez ZM, do Rosário MC, Perissinoto J, et al. An epidemiological study of childhood development in an urban setting in Brazil. *Braz J Psychiatry*. 2021;43:43-54.
7. Sameroff A. A unified theory of development: a dialectic integration of nature and nurture. *Child Dev*. 2010;81:6-22.
8. Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B; International Child Development Steering Group. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet*. 2007;369:60-70.
9. Bronfenbrenner U, Morris PA. The Bioecological Model of Human Development. In Damon W, Lerner RM, eds. *Handbook of child psychology: Theoretical models of human development*.

- Vol. 1, 6th ed. Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons Inc; 2006. p. 793-828.
10. Miguel PM, Pereira LO, Silveira PP, Meaney MJ. Early environmental influences on the development of children's brain structure and function. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61:1127-33.
 11. Volpe JJ. Dysmaturation of Premature Brain: Importance, Cellular Mechanisms, and Potential Interventions. *Pediatr Neurol.* 2019;95:42-66.
 12. Treyvaud K, Lee KJ, Doyle LW, Anderson PJ. Very preterm birth influences parental mental health and family outcomes seven years after birth. *J Pediatr.* 2014;164:515-21.
 13. Scattolin MA. Comparação do desenvolvimento socioemocional de pré-escolares nascidos pré-termo e/ou baixo peso com crianças nascidas a termo [dissertation]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2018. [Cited 2021 Nov 01]. Available from: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/52640>
 14. Nakamura A, François O, Lepeule J. Epigenetic Alterations of Maternal Tobacco Smoking during Pregnancy: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:5083.
 15. Boyce WT, Levitt P, Martinez FD, McEwen BS, Shonkoff JP. Genes, Environments, and Time: The Biology of Adversity and Resilience. *Pediatrics.* 2021;147:e20201651.
 16. Isaevska E, Moccia C, Asta F, Cibella F, Gagliardi L, Ronfani L, et al. Exposure to ambient air pollution in the first 1000 days of life and alterations in the DNA methylome and telomere length in children: A systematic review. *Environ Res.* 2021;193:110504.
 17. Britto PR, Lye SJ, Proulx K, Yousafzai AK, Matthews SG, Vaivada T, et al. Nurturing care: promoting early childhood development. *Lancet.* 2017;389:91-102.
 18. Valadez EA, Tottenham N, Tabachnick AR, Dozier M. Early Parenting Intervention Effects on Brain Responses to Maternal Cues among High-Risk Children. *Am J Psychiatry.* 2020;177:818-26.
 19. Fearon RP, Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH, Lapsley AM, Roisman GI. The significance of insecure attachment and disorganization in the development of children's externalizing behavior: a meta-analytic study. *Child Dev.* 2010;81:435-56.
 20. Humphreys KL, Guyon-Harris KL, Tibu F, Wade M, Nelson CA, Fox NA, et al. Psychiatric outcomes following severe deprivation in early childhood: Follow-up of a randomized controlled trial at age 16. *J Consult Clin Psychol.* 2020;88:1079-90.
 21. Pietromonaco PR, Uchino B, Schetter CD. Close relationship processes and health: Implications of attachment theory for health and disease. *Heal Psychol.* 2013;32:499-513.
 22. Srivastav A, Fairbrother G, Simpson LA. Addressing Adverse Childhood Experiences Through the Affordable Care Act: Promising Advances and Missed Opportunities. *Acad Pediatr.* 2017;17:S136-S143.
 23. Rocha HA, Sudfeld CR, Leite ÁJ, Rocha SG, Machado MM, Campos JS, et al. Adverse Childhood Experiences and Child Development Outcomes in Ceará, Brazil: A Population-based Study. *Am J Prev Med.* 2021;60:579-86.
 24. Walsh TB, Davis RN, Garfield C. A Call to Action: Screening Fathers for Perinatal Depression. *Pediatrics.* 2020;145:e20191193.
 25. Hosokawa R, Katsura T. Role of Parenting Style in Children's Behavioral Problems through the Transition from Preschool to Elementary School According to Gender in Japan. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;16:21.
 26. Sanvictores T, Mendez MD. Types of Parenting Styles and Effects On Children. 2021 Mar 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 33760502.
 27. Coutinho VM, Queiroga BAM de, Souza RC de. Attachment style in children with chronic diseases: a comprehensive review. *Rev Paul Pediatr.* 2020;38:e2018308.
 28. Neppl TK, Senia JM, Donnellan MB. Effects of economic hardship: Testing the family stress model over time. *J Fam Psychol.* 2016;30:12-21.
 29. Wang C, Hatzigianni M, Shahaeian A, Murray E, Harrison LJ. The combined effects of teacher-child and peer relationships on children's social-emotional adjustment. *J Sch Psychol.* 2016;59:1-11.
 30. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med.* 1998;14:245-58.
 31. McLaughlin KA, Weissman D, Bitrán D. Childhood Adversity and Neural Development: A Systematic Review. *Annu Rev Dev Psychol.* 2019;1:277-312.
 32. Lacey RE, Minnis H. Practitioner Review: Twenty years of research with adverse childhood experience scores - Advantages, disadvantages and applications to practice. *J Child Psychol Psychiatry.* 2020;61:116-130.
 33. Oh DL, Jerman P, Silvério Marques S, Koita K, Purewal Boparai SK, Burke Harris N, et al. Systematic review of pediatric health outcomes associated with childhood adversity. *BMC Pediatr.* 2018;18:83.
 34. Bush NR, Wakschlag LS, LeWinn KZ, Hertz-Picciotto I, Nozadi SS, Pieper S, et al. Family Environment, Neurodevelopmental Risk, and the Environmental Influences on Child Health Outcomes (ECHO) Initiative: Looking Back and Moving Forward. *Front Psychiatry.* 2020;11:547.
 35. Pickett KE, Wilkinson RG. The ethical and policy implications of research on income inequality and child well-being. *Pediatrics.* 2015;135:S39-47.
 36. United Nations Children's Fund (UNICEF). Well-being and multiple deprivations in childhood and adolescence in Brazil [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://www.unicef.org/brazil/media/4541/file/Well-being-and-multiple-deprivations-in-childhood-and-adolescence-in-brazil.pdf>
 37. Center on the Developing Child. The Foundations of Lifelong Health Are Built in Early Childhood [Internet]. Cambridge, MA: Harvard University; 2010. [cited 2021 Oct 10]. Available from: <http://www.developingchild.harvard.edu>
 38. Casey BJ, Oliveri ME, Insel T. A neurodevelopmental perspective on the research domain criteria (RDoC) framework. *Biol Psychiatry.* 2014;76:350-3.
 39. Nelson CA 3rd, Zeanah CH, Fox NA. How Early Experience Shapes Human Development: The Case of Psychosocial Deprivation. *Neural Plast.* 2019;2019:1676285.
 40. Oakes LM. Plasticity may change inputs as well as processes, structures, and responses. *Cogn Dev.* 2017;42:4-14.
 41. Kochanska G, Kim S, Barry RA, Philibert RA. Children's genotypes interact with maternal responsive care in predicting children's competence: diathesis-stress or differential susceptibility? *Dev Psychopathol.* 2011;23:605-16.
 42. Schiariti V, Simeonsson RJ, Hall K. Promoting Developmental Potential in Early Childhood: A Global Framework for Health and Education. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:2007.
 43. Furlong M, McGilloway S, Bywater T, Hutchings J, Smith SM, Donnelly M. Cochrane review: behavioural and cognitive-behavioural group-based parenting programmes for early-onset conduct problems in children aged 3 to 12 years (Review). *Evid Based Child Health.* 2013;8:318-692.
 44. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci.* 2008;9:947-57.



ARTIGO DE REVISÃO

Novos *insights* sobre os efeitos de produtos químicos desreguladores endócrinos em crianças

Barbara Predieri ^a, Crésio A. D. Alves ^b, Lorenzo Iughetti ^{a,*}

^a University of Modena and Reggio Emilia, Department of Medical and Surgical Sciences of the Mothers, Children and Adults, Pediatric Unit, Largo del Pozzo, Itália

^b Universidade Federal da Bahia (UFBA), Faculdade de Medicina, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Salvador, BA, Brasil

Recebido em 14 de outubro de 2021; aceito em 9 de novembro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Adolescentes;
Crianças;
Desreguladores
endócrinos

Resumo

Objetivo: Produtos químicos desreguladores endócrinos (EDCs, do inglês *endocrine disrupting chemicals*) estão presentes em muitas áreas e materiais da vida comum, e a exposição a esses produtos químicos pode ocorrer a partir de produtos para cuidados pessoais, do ar e alimentos. Esta revisão tem como objetivo resumir os achados epidemiológicos mais recentes sobre o impacto dos EDCs na saúde do sistema endócrino em crianças, incluindo os efeitos no crescimento, metabolismo, desenvolvimento sexual e reprodução.

Fontes de dados: Foi realizado pesquisado banco de dados MEDLINE (PubMed) em 24 de agosto de 2021, utilizando os termos EDCs, *endocrine disruptors*, *children* e *humans*.

Síntese dos dados: A exposição intrauterina aos EDCs pode ter efeitos transgeracionais, estabelecendo assim as bases para doenças na 3ª idade. A relação dose-resposta pode nem sempre ser previsível, pois mesmo exposições de baixo nível que podem ocorrer na vida cotidiana podem ter efeitos significativos em um indivíduo suscetível. Embora compostos individuais tenham sido estudados em detalhes, os efeitos da combinação desses produtos químicos ainda precisam ser estudados para entender a situação da vida real, onde os seres humanos são expostos a um “efeito coquetel” desses EDCs. Estudos epidemiológicos em seres humanos sugerem efeitos dos EDCs no crescimento pré-natal, função da tireoide, metabolismo da glicose, obesidade, puberdade e fertilidade, principalmente por meio de mecanismos epigenéticos.

Conclusões: Os EDCs causam efeitos adversos em animais; e seus efeitos na saúde humana são agora conhecidos e irrefutáveis. Como as pessoas geralmente estão expostas a vários desreguladores endócrinos, é difícil avaliar os efeitos na saúde pública. A legislação para banir os EDCs e proteger especialmente as mulheres grávidas e crianças pequenas é necessária e precisa ser revisada e ajustada aos novos desenvolvimentos de maneira regular.

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.2021.11.003>

* Autor para correspondência.

E-mail: iughetti.lorenzo@unimore.it (L. Iughetti).

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

Milhares de produtos químicos exógenos ou misturas de produtos químicos foram definidos como desreguladores endócrinos (EDCs, do inglês *endocrine disrupting chemicals*) em razão de sua capacidade de imitar ou interferir no sistema endócrino e no metabolismo, causando efeitos colaterais na saúde.¹

Os EDCs interferem principalmente nas vias endócrinas e metabólicas durante períodos muito sensíveis do desenvolvimento humano e, na última década, nosso conhecimento sobre seus mecanismos patogênicos de ação na vida selvagem e nos seres humanos,^{1,2} e seus efeitos na saúde desde a gravidez até a idade adulta, melhorou muito.³⁻⁹

Os EDCs podem alterar os níveis de hormônios endógenos interferindo na síntese, secreção, transporte, ação e degradação por meio de mecanismos que envolvem os mesmos receptores hormonais e vias de sinalização (fig. 1). Eles podem agir por meio de receptores nucleares clássicos, receptores de hormônios esteroides não nucleares, receptores não esteroides, receptores órfãos, vias enzimáticas envolvidas na biossíntese e/ou metabolismo de esteroides e outros mecanismos envolvidos na função do sistema endócrino.²

Os EDCs mais estudados com potenciais efeitos na saúde humana são os plásticos e plastificantes [bisfenol A (BPA) e ftalatos]. O BPA é a substância mais produzida, e em alguns produtos de consumo é substituído pelo bisfenol F (BPF) e pelo bisfenol S (BPS).

Outros EDCs comuns são produtos químicos industriais [dioxinas, bifenilos policlorados semelhantes a dioxinas (PCBs, *polychlorinated biphenyls*)], pesticidas [dicloro-difenil-tricloroetano (p, p'-DDT) e seu metabólito dicloro-difenil-dicloroeteno (p, p'-DDE) e hexaclorobenzeno (HCB)], compostos perfluoroalquil e polifluoroalquil [PFASs - perfluorooctano-sulfonato (PFOS) e ácido perfluorooctanoico (PFOA, *perfluorooctanoic acid*)], retardantes de chama bromados [BFRs, *brominated flame retardants*- éteres difenílicos polibromados (PBDEs, *polybrominated diphenyl ethers*), e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs)].¹

As características dos EDCs mais comumente utilizados são apresentadas de maneira resumida na [tabela 1](#).

O presente estudo tem como objetivo revisar os achados epidemiológicos, principalmente positivos embora prejudiciais, sobre os efeitos dos EDCs, principalmente no crescimento e no desenvolvimento puberal. Estudos avaliando os impactos dos EDCs no sistema de reprodução masculino, função da tireoide e metabolismo também são relatados.

Métodos

Foram recuperados estudos que investigaram associações entre a exposição aos EDCs mais comuns e a saúde do sistema endócrino em crianças e adolescentes. Os critérios de seleção para pesquisa na literatura foram disponibilidade de texto (texto completo), tipo de artigo (livros e documentos, ensaio clínico, metanálise, ensaio clínico randomizado, revisão e revisão sistemática), idioma (inglês), data de publicação (cinco anos), espécie (humana) e idade da criança (nascimento-18 anos).

Os artigos foram pesquisados sistematicamente em 24 de agosto de 2021 no banco de dados MEDLINE (PubMed) utilizando os seguintes termos de pesquisa: *endocrine disrupting chemical* OR EDCs OR *endocrine disrupt** adicionando (AND) *prenatal growth* OR *postnatal growth* OR *growth* OR *pubert** OR *thelarche* OR *pubarche* OR *reproductive system* OR *thyroid* OR *glucose metabolism* OR *obesity* OR *type 1 diabetes* (T1D) aos termos de pesquisa anteriores. Uma triagem manual de todas as listas de referência incluídas nos artigos foi realizada para identificar os estudos perdidos no processo de busca primária. Os artigos foram revisados e incluídos nesta revisão se os níveis de exposição aos EDCs tivessem sido examinados em relação aos desfechos auxológicos, características do desenvolvimento puberal, alterações do sistema reprodutor masculino, disfunção tireoideana e comprometimento do metabolismo da glicose.

No geral, 219 artigos foram identificados inicialmente. Após a triagem dos títulos e resumos, um total de 142 artigos foi descartado, restando 77 artigos para serem analisados (fig. 2).

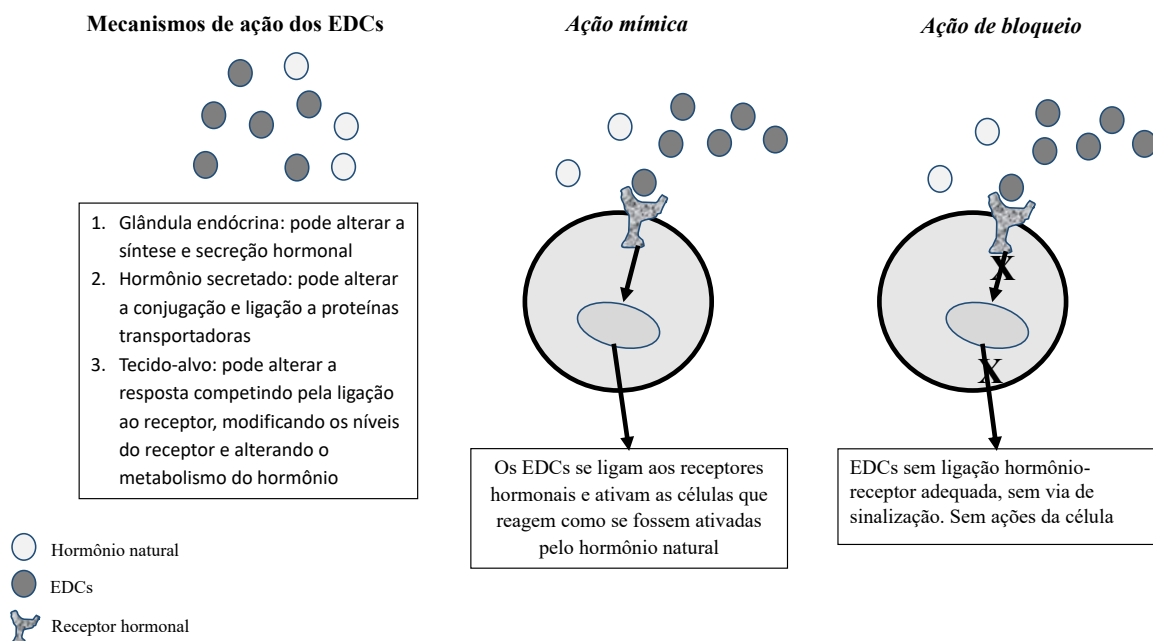


Figura 1 Mecanismo de ação dos EDCs.

Tabela 1 Características dos EDCs mais comumente utilizados

EDCs/características	Ficha de informações	Exposição
Bisfenol A (BPA)	Usado para fazer plásticos de policarbonato e resinas epóxi, que são encontrados em muitos produtos plásticos, incluindo recipientes de armazenamento de alimentos. O uso desse plastificante para a produção de mamadeiras foi proibido na Europa e nos EUA desde 2011 e 2012, respectivamente.	A exposição humana diária ao BPA se dá por meio da dieta, mas o ar, a poeira e a água são outras fontes possíveis de exposição. A exposição em níveis baixos vem da ingestão de alimentos ou água potável armazenados em recipientes que contêm BPA. Bebês e crianças pequenas podem ser expostos pelo contato mão-boca e contato direto com a boca com materiais que contenham BPA. Os trabalhadores que fabricam produtos que contêm BPA podem ser expostos.
Ftalatos	Usados para tornar os plásticos mais duráveis e flexíveis, eles também são encontrados em algumas embalagens de alimentos, cosméticos, brinquedos infantis e dispositivos médicos.	Comer e beber alimentos que entraram em contato com produtos contendo ftalatos. Pode ocorrer alguma exposição ao respirar partículas de ftalato no ar. Partículas de ftalato na poeira podem ser um risco maior para crianças do que para adultos, porque elas tocam em muitas coisas e, em seguida, colocam as mãos na boca.
Dioxinas	Não fabricado ou produzido intencionalmente. Eles são criados quando outros produtos químicos ou produtos são feitos (p. ex., processos de incineração). Sendo principalmente subprodutos de práticas industriais (p. ex., produção de herbicidas e branqueamento de papel), eles também são liberados no meio ambiente durante a queima de resíduos e incêndios florestais.	As pessoas são expostas principalmente ao comer alimentos, em particular produtos de origem animal. Eles são absorvidos e armazenados no tecido adiposo e, portanto, se acumulam na cadeia alimentar.
Bifenilos policlorados semelhantes à dioxina (PCBs)	Os PCBs foram usados para fazer equipamentos elétricos como transformadores, em fluidos hidráulicos, fluidos de transferência de calor, lubrificantes e plastificantes. Banidos em 1979	Comer ou beber alimentos contaminados, pelo ar respirado ou pelo contato com a pele. Todos esses produtos químicos permanecem no meio ambiente, embora não sejam mais fabricados. Eles entram na cadeia alimentar e se acumulam em animais maiores.
Pesticidas Dicloro-difenil-tricloroetano (p, p'-DDT) Dicloro-difenil-dicloroetileno (p, p'-DDE) Hexaclorobenzeno (HCB)	Inclui herbicidas para destruir ervas daninhas e outras vegetações indesejadas, inseticidas para controlar uma ampla variedade de insetos, fungicidas usados para prevenir o crescimento de fungos e bolor, desinfetantes para prevenir a propagação de bactérias e compostos usados para controlar camundongos e ratos. p, p'-DDT é um inseticida usado na agricultura. Os EUA proibiram seu uso em 1972, mas em alguns países ainda é usado para controlar os mosquitos que espalham a malária. O HCB é formado como subproduto durante a fabricação de outros produtos químicos. Muito utilizado como pesticida até 1965, as preocupações são devido à sua persistência no meio ambiente, potencial de bioacumulação e toxicidade para os humanos e o meio ambiente.	Em razão do uso generalizado de produtos químicos agrícolas na produção de alimentos, as pessoas estão expostas a baixos níveis de resíduos de pesticidas em suas dietas. As pessoas também podem ser expostas a pesticidas usados em uma variedade de ambientes, incluindo residências, escolas, hospitais e locais de trabalho. A exposição provavelmente ocorre ao comer alimentos, incluindo carne, peixe e laticínios. A exposição a p, p'-DDT também pode ocorrer ao respirar ou tocar em produtos contaminados. p, p'-DDT e p, p'-DDE persistem no corpo (armazenamento no tecido adiposo) e no ambiente. Por inalação e por via cutânea, pela proximidade com as indústrias onde é produzido como subproduto. A exposição também pode ocorrer por meio do consumo de alimentos contaminados com HCB.
Compostos per- e polifluoroalquil (PFASs) Ácido perfluorooctanoico (PFOA) Perfluorooctano sulfonato (PFOS)	Um grupo grande, complexo e em constante expansão de produtos químicos sintéticos, amplamente usados para fazer vários tipos de produtos de uso diário, incluindo roupas, móveis, adesivos, embalagens de alimentos, superfícies de cozinha antiaderentes resistentes ao calor e isolamento de fios elétricos.	As preocupações surgem porque não se degradam no meio ambiente, podem mover-se pelo solo e contaminar fontes de água potável, bioacumular em peixes e na vida selvagem. Portanto, eles persistem no meio ambiente e as pessoas são mais provavelmente expostas ao consumir água ou alimentos contaminados, usar produtos feitos com PFASs ou respirar ar contendo PFASs. PFOA e PFOS são fabricados há mais tempo, são os mais difundidos no meio ambiente e os mais bem estudados. Eles não são mais fabricados nos EUA, mas foram substituídos por PFAS alternativos, como o GenX.
Retardantes de chamas bromados (BFRs) Éteres difenílicos polibromados (PBDEs)	Usado em muitos produtos de consumo e industriais desde 1970, para diminuir a capacidade de ignição dos materiais. Os PBDEs não se ligam quimicamente aos produtos aos quais são adicionados (móveis, eletrônicos etc.), portanto, eles se liberam facilmente desses produtos e entram no ar e na poeira.	Esses produtos químicos podem entrar no ar, na água e no solo durante sua fabricação; eles podem vazar dos produtos que os contêm ou escapar quando os produtos que os contêm se quebram. As pessoas podem ser expostas aos retardantes de chamas de várias maneiras, incluindo dieta; produtos de consumo em casa, carro, avião e local de trabalho. As pessoas podem ser expostas aos PBDEs ao comer alimentos contaminados, especialmente aqueles com alto teor de gordura. Outra fonte de exposição resulta da respiração de ar contaminado ou da ingestão de poeira contaminada. Trabalhar em indústrias que fabricam esses produtos químicos ou que fabricam, reparam ou reciclam produtos que contenham esses produtos químicos retardadores de chama pode resultar em exposição.
Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs)	Grande família de poluentes ambientais encontrados em grandes quantidades como poluentes atmosféricos em megacidades. Produtos químicos que ocorrem naturalmente no carvão, petróleo bruto e gasolina. Eles também são produzidos quando carvão, óleo, gás, madeira, lixo e tabaco são queimados. O cozimento em altas temperaturas formará HPAs na carne e em outros alimentos.	As pessoas geralmente são expostas a misturas de HPAs. Respirar ar contaminado (escapamento de veículos motorizados, fumaça de cigarro, fumaça de madeira ou fumaça de estradas de asfalto) são formas comuns de exposição. As pessoas ingerem HPAs quando comem carnes grelhadas ou carbonizadas ou alimentos ou alimentos nos quais partículas de HPAs se depositaram originárias do ar.

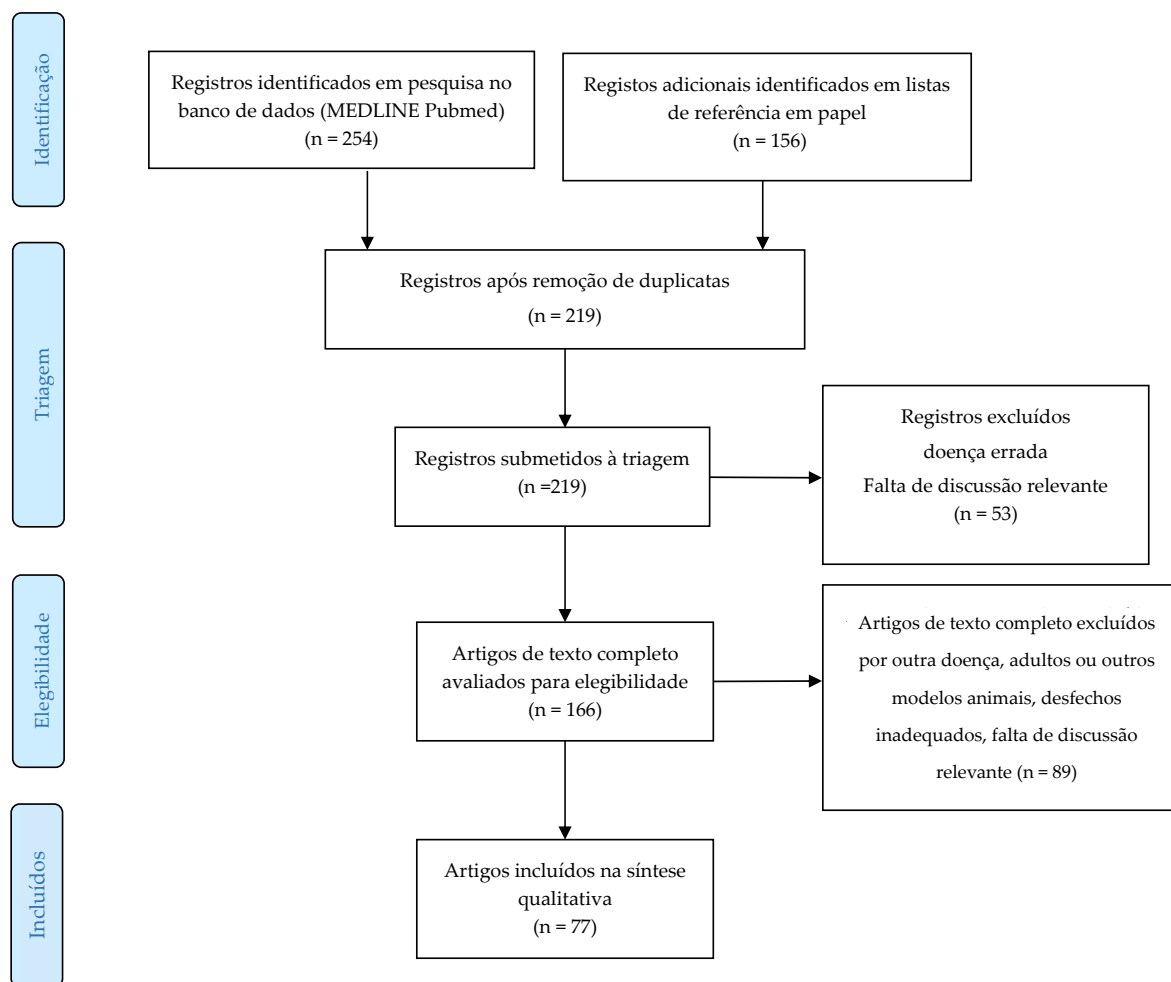


Figura 2 Diagrama de fluxo PRISMA. (Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G.; The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6: e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097 Para mais informações, visite www.prisma-statement.org).

Resultados

Crescimento pré e pós-natal

A vida intrauterina e a vida pós-natal inicial representam as janelas mais críticas para o desenvolvimento infantil. O crescimento fetal é regulado por complexas interações entre fatores maternos, placentários e fetais, que ainda são parcialmente conhecidos.¹⁰ O sistema do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF, do inglês *insulin-like growth factor*) é um regulador crítico do crescimento, e os EDCs são capazes de interferir no sistema IGF.¹¹

A exposição aos EDCs durante o estágio inicial da vida pode causar mudanças epigenéticas, além de outros efeitos no conteúdo de proteína, número de células, tamanho da célula, tamanho do órgão e função. Essas alterações podem ser transmitidas por várias gerações como “doenças não transmissíveis”.¹⁰

Estudos epidemiológicos relataram correlações entre a exposição no útero aos principais EDCs e os desfechos ao nascimento, mas às vezes os resultados foram contraditórios. Os EDCs e misturas de substâncias químicas foram encontradas tanto nas mães como na placenta e, portanto, a exposição aos EDCs pode estar associada à restrição do crescimento fetal e nascimento prematuro.¹²

As mulheres grávidas podem ser expostas a EDCs no trabalho, e um estudo prospectivo em grande escala de 13 coortes europeias sugeriu que a exposição a um ou mais grupos de EDCs foi associada a um maior risco de recém-nascidos a termo com baixo peso ao nascer (BPN) [*odds ratio* (OR) = 1,25]. Os EDCs mais específicos foram HPAs, pesticidas, ftalatos, compostos alquilfenólicos, BFRs e metais. O risco aumentou com o aumento do número de EDCs (OR = 2,11 para exposição a ≥ 4 grupos de EDCs), sugerindo uma possível relação exposição-resposta.⁴ Por outro lado, concentrações mais altas de poluentes orgânicos persistentes (POPs) medidos em manchas secas de sangue de recém-nascidos foram positivamente associadas a um risco ligeiramente maior de recém-nascidos grandes para a idade gestacional e com maior peso ao nascer.¹³

Uma ampla gama de cenários de exposição no útero foi revelada. As combinações exibindo níveis mais elevados de PBDEs e *p,p'*-DDE foram associadas com baixo peso ao nascer, enquanto as combinações com níveis mais elevados de PCBs e PFAS foram associadas ao aumento do peso ao nascer.¹⁴ Foi sugerido que a exposição materna a contaminantes ambientais (ftalatos, PFASs, PCB-153 e *p,p'*-DDE) pode estar independentemente associada ao crescimento fetal. Mono (2-etil-5-hidroxihexil) ftalato e mono (2-etil-5-oxihexil) ftalato, PFOA e *p,p'*-DDE foram considerados preditores de menor peso ao nascer, enquanto o mono (oxoisono-

nil) ftalato foi associado com maior peso ao nascer.⁴ Níveis séricos de PCBs *ep,p'*-DDT/DDE foram medidos em uma coorte alemã de 324 mulheres grávidas. O comprimento dos recém-nascidos foi negativamente correlacionado com o aumento dos níveis maternos de PCBs. Foram observadas associações positivas entre os diferentes níveis de PCBs maternos e ganho de peso pós-natal. Esses resultados sugeriram que a exposição materna aos PCBs *ep,p'*-DDT provavelmente afeta diferentes aspectos do crescimento pré e pós-natal da prole.¹⁵ Estudos relataram resultados conflitantes para os PCBs, porque uma associação com o BPN foi demonstrada por alguns autores, mas não por outros.⁵

A exposição ao BPA durante a gravidez tem grandes impactos no feto, causando alterações na programação epigenética, resultando no aparecimento de doenças durante a infância e na idade adulta.¹⁶ As exposições combinadas ao BPA de fontes dietéticas e não dietéticas durante a gravidez podem contribuir para uma tendência de restrição do crescimento fetal.¹⁷ Altos níveis de BPA no sangue materno, urina ou líquido amniótico foram associados a recém-nascidos com baixo peso ao nascer. A exposição ao BPA não-conjugado durante o 1º trimestre e o final da gestação foi associada a uma redução sexo-específica no peso ao nascer. Além disso, foi demonstrado que a exposição ao BPA estava negativamente correlacionada com o crescimento linear intrauterino, uma vez que o aumento de uma unidade logarítmica transformada de BPA/creatinina na concentração de BPA na urina materna durante o 3º trimestre foi associado a um comprimento reduzido do fêmur. Além disso, o aumento de uma unidade logarítmica transformada de BPA/creatinina na concentração pré-natal de BPA foi correlacionado com um aumento do peso ao nascer.⁴

Os efeitos do BPF e BPS no crescimento fetal em humanos ainda não são claros. As concentrações urinárias de BPF e BPS durante alguns trimestres da gravidez foram associadas a valores significativamente mais baixos de peso ao nascer, comprimento ou índice ponderal. Os recém-nascidos no percentil 10 de cada medida antropométrica ao nascimento tiveram maiores exposições ao BPF e BPS durante a gravidez do que os recém-nascidos no percentil 90 de cada resultado.¹⁸ As concentrações urinárias de BPA e BPF de mulheres grávidas foram negativamente relacionadas ao comprimento ao nascimento e positivamente relacionadas ao índice ponderal em bebês do sexo feminino.¹⁹ Por outro lado, em mulheres grávidas, maiores concentrações urinárias de BPS foram relacionadas a maior perímetro cefálico fetal, maior peso e menor risco de ser pequeno para a idade gestacional (PIG) ao nascer.²⁰ Ainda faltam evidências sobre a influência do BPA no crescimento da altura puberal. Uma associação inversa entre os níveis urinários de BPA e a altura foi observada em crianças. O escore z de altura diminuiu significativamente em 0,49 para os níveis mais altos de exposição ao BPA em comparação com os mais baixos.²¹

A exposição ao ftalato durante a gravidez pode estar associada a maiores chances de prematuridade. Os possíveis mecanismos são a interferência com a função placentária e esteroidogênese, principalmente em indivíduos com certas mutações genéticas, destacando a interação gene-ambiente.⁵ A metilação diferencial do DNA pode ligar a exposição a ftalatos no útero ao crescimento fetal, tendo um valor preditivo para a obesidade da prole.²² Os ftalatos podem ter efeitos trimestre-específicos no crescimento fetal e desfechos do nascimento. Foi demonstrado que, no sexo masculino, o nível de Di-2-etilhexil ftalato (DEHP) urinário no 1º trimestre estava negativamente relacionado ao crescimento fetal, o DEHP no 2º trimestre estava negativamente relacionado ao peso e comprimento ao nascer, e o DEHP do 3º trimestre foi positivamente associado

ao peso ao nascer. No sexo feminino, o DEHP no 1º trimestre foi associado ao aumento do comprimento ao nascer.²³

Demonstrou-se que os efeitos genéticos dos pesticidas resultam em aumento da prematuridade e nascimento prematuro. A exposição a pesticidas durante o 2º trimestre da gravidez foi negativamente associada com peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento. O aumento da incidência de recém-nascidos PIG foi relatado em mães que foram expostas a pesticidas.¹

Por outro lado, verificou-se que as frequências gerais de exposição a pesticidas domésticos não afetaram o peso e o comprimento ao nascer.²⁴ A exposição pré-natal a pesticidas pode influenciar de forma diferente os desfechos do nascimento.²⁵

A exposição a pesticidas pode ser um fator de risco para distúrbios de crescimento em crianças que vivem em áreas agrícolas. Em crianças com baixa estatura (z-score da altura para idade <2 SDS), os níveis médios de IGF-1 foram significativamente mais baixos em comparação com os controles e tanto o alto nível de exposição a pesticidas quanto os baixos níveis de IGF-1 foram significativamente associados à baixa estatura.²⁶

O feto é exposto a PFASs por meio de transferência ativa ou passiva da placenta, enquanto os recém-nascidos podem ser expostos pela amamentação ou por PFASs no ambiente doméstico. Os achados epidemiológicos em humanos sugeriram possíveis associações com o crescimento fetal e pós-natal, mas os dados ainda são controversos.⁵

Uma revisão sistemática avaliou os resultados de 14 estudos. A exposição no útero ao PFOA foi associada à redução do peso médio ao nascer na maioria dos estudos, mas apenas alguns resultados foram estatisticamente significativos.⁴ Altas concentrações de PFOS e sulfato de perfluorohexano medidas em manchas de sangue seco de recém-nascidos demonstraram estar relacionadas a z-escores de menor peso ao nascer em comparação com aqueles com baixas concentrações.²⁷ Níveis séricos maternos aumentados de PFOS, PFOA, ácido perfluorononanoico, ácido perfluorodecanoico e ácido perfluoroundecanoico durante a gravidez foram associados com menor peso ao nascer e PIG ao nascer. No entanto, a associação foi significativa apenas no sexo feminino.²⁸

Os PBDEs interferem na secreção do sistema IGF-1. Uma associação positiva foi demonstrada entre BDE-196 no leite materno e níveis séricos de IGF-1 no cordão, e correlações negativas foram observadas entre IGF-1 e BDE-99 e 86 outros compostos.⁴

Estudos epidemiológicos relataram correlações negativas entre PBDEs e peso ao nascer em recém-nascidos do sexo masculino e correlações positivas no sexo feminino.⁴ Um total de 19 PBDEs foi detectado em amostras de soro materno coletadas durante o 3º trimestre da gravidez e uma associação negativa foi encontrada com o tamanho da placenta e desfechos de nascimento. As concentrações de BDE-207, -208, -209 e a soma de 19 PBDEs foram mais altas em recém-nascidos com restrição de crescimento fetal em comparação com os saudáveis.²⁹ Foram relatadas evidências que sustentam que alterações na metilação do DNA da placenta podem fazer parte da via biológica subjacente entre exposição pré-natal a PBDEs e crescimento fetal adverso.³⁰

Ainda faltam dados sobre o crescimento da altura pós-natal. Estudos relataram dados relacionados à possível associação entre a exposição a EDCs durante a gravidez e peso ao nascer e ganho de peso rápido na primeira infância, destacando o risco de desenvolver sobrepeso e obesidade e outras doenças e disfunções mais tarde na vida devido à “programação” alterada no útero, de acordo com a hipótese de Barker das “Origens do Desenvolvimento da Saúde e da Doença”.⁵

Estudos sugeriram que a exposição no útero a *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE e HCB pode aumentar o risco de ganho de peso rápido na primeira infância e posteriormente de alto índice de massa corporal (IMC) na infância e adolescência.³¹

Foi relatada uma associação entre exposições no útero aos POPs e os principais fatores de risco para síndrome cardiometabólica em adultos. A exposição ao HCB no terceiro tercil foi associada a IMC e escorez da razão peso/altura mais elevados e um aumento contínuo nos níveis de HCB foi associado a uma porcentagem mais alta de gordura corporal, escore z de pressão arterial sistólica e diastólica, escore de risco cardiometabólico e biomarcadores lipídicos.³²

A exposição pré-natal a misturas de EDCs persistentes (PFASs, PCBs e pesticidas) pode afetar inversamente o tamanho corporal pós-natal. A mistura de EDCs no percentil 75 em comparação com o percentil 50 foi associada a um escore 0,15 menor de peso para idade. Associações fracamente inversas também foram observadas para escorez de altura para idade e IMC para idade.³³

Relações específicas de gênero e trimestre de gravidez entre a exposição ao DEHP e os dados de crescimento da prole fetal e ao nascer foram confirmadas longitudinalmente aos 6, 12 e 24 meses.²³

Foi relatado que a obesidade em crianças é induzida pela exposição a ftalatos durante a gravidez. Alguns metabólitos de ftalato urinário materno mostraram estar fortemente associados com escorez de IMC, escorez de circunferência da cintura e porcentagem de gordura corporal em crianças de diferentes idades. Na população de 12 anos, os níveis no útero de dietilftalato, dibutilftalato e metabólitos de DEHP foram associados positivamente com sobrepeso ou obesidade.³⁴

As associações entre os níveis de ftalato materno e as alterações dos dados auxológicos foram medidas longitudinalmente. Durante a infância, as crianças do sexo feminino com níveis detectáveis de mono (3-hidroxi-butil) ftalato ou mono-carboxi-isooctil ftalato (MCiOP) cresceram em média 0,73 cm e 0,66 menos do que aquelas com níveis indetectáveis, respectivamente. Os participantes no tercil médio de monoetil ftalato (MEP) cresceram 0,57 cm menos do que aqueles no tercil inferior. Analisando dados de 2 a 10 anos de idade, as mulheres com monobenzil ftalato detectável e tercil médio/superior de mono-(2-etil-5-carboxipentil) ftalato eram 1,19 e 0,99 cm mais altas do que aquelas com valor indetectável e no nível do tercil mais baixo, respectivamente. Aos 20 anos de seguimento, não foram encontradas associações entre os níveis de metabólito ftalato sérico materno e desvio da altura parental média. Resultados semelhantes foram relatados para escore z de peso e IMC.³⁵

As concentrações séricas maternas de PFASs, particularmente PFOA, mostraram estar inversamente associadas a medidas longitudinais de antropometria de bebês/crianças de 4 semanas a 2 anos de idade,³⁶ mas esses dados não foram encontrados por outros autores.²⁷ Considerando as discrepâncias entre os estudos, o impacto do PFAS na saúde ainda não está claro, mas merece uma investigação mais aprofundada.

As concentrações séricas de BDE-153 e -154 do cordão umbilical foram relacionadas a medidas de adiposidade reduzidas aos 7 anos de idade.³⁷

A exposição durante períodos críticos de desenvolvimento pode ter consequências. Estudos futuros devem confirmar esses achados e é importante avaliar os EDCs que nunca foram estudados em pesquisas experimentais e epidemiológicas. O conhecimento atual sobre o crescimento placentário e fetal, bem como a programação no útero do metabolismo e da função endócrina, destaca a necessidade de implementação de medidas preventivas para a exposição.⁸

Desenvolvimento puberal

O desenvolvimento puberal é caracterizado pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e hipotálamo-hipófise-adrenal, que são regulados por fatores inibitórios e estimuladores.³⁸ Como 20 a 40% da variação do tempo e da progressão puberal não são geneticamente dependentes, outros fatores-chave estão envolvidos em sua regulação e as preocupações sobre o papel potencial dos EDCs têm aumentado (tabela 2).^{5,6}

Em seres humanos, é difícil fornecer evidências sobre as relações causais entre a exposição aos EDCs e as mudanças no momento puberal, mas eles parecem desempenhar papel importante na desregulação puberal por meio de ações centrais no hipotálamo ou ações periféricas na mama e gônadas. Outros problemas são a exposição concomitante a baixas doses de dezenas ou centenas de produtos químicos e o atraso entre a exposição a EDCs durante a primeira infância e a observação de possíveis consequências no período da puberdade.⁸

Vários EDCs agem como agonistas dos receptores de estrogênio (RE) ou antagonistas dos receptores de androgênio, enquanto os receptores de progesterona representam alvos potenciais para muitos EDCs clorados. Os EDCs podem imitar o efeito fisiológico do estrogênio e do androgênio e podem causar hiperestimulação das vias hormonais. Além disso, eles podem se ligar a receptores intracelulares e bloquear a função dos hormônios endógenos, tendo efeitos antiestrogênicos ou antiandrogênicos.⁸

Pesquisas epidemiológicas foram conduzidas em áreas geográficas onde a exposição acidental a produtos químicos específicos ocorreu e sugeriram que os EDCs agem determinando um avanço, mas também um atraso na puberdade.

O uso onipresente de BPA resulta em grande exposição à sua conhecida ação semelhante ao estrogênio. A maioria dos estudos transversais mostrou que os níveis séricos e urinários de BPA eram mais elevados em meninas com puberdade precoce central (PPC) do que nos controles, sugerindo um possível papel do BPA no início da doença.⁸

A exposição ao BPA pode ser um dos fatores subjacentes ao desenvolvimento inicial das mamas em meninas pré-púberes. As concentrações urinárias de BPA foram significativamente maiores em meninas com telarca prematura em comparação com as saudáveis, e correlações positivas fracas com volume do útero, estradiol e hormônio luteinizante foram encontradas em meninas com telarca prematura.^{6,8}

A associação entre a idade da menarca e os níveis urinários de BPA foi analisada. Meninas com níveis intermediários de BPA eram menos propensas a desenvolver menarca precoce do que aquelas com níveis mais baixos (OR = 0,57). A associação entre a exposição ao BPA e a menarca tardia também foi sugerida. Meninas com níveis intermediários e altos de BPA, em comparação com aquelas com níveis indetectáveis, eram mais propensas a ter menarca tardia.⁸ Resultados conflitantes de estudos não permitem definir claramente o papel do BPA nas alterações do tempo de desenvolvimento puberal.

Embora os mecanismos pelos quais os ftalatos agem como EDCs ainda não sejam bem conhecidos, estudos clínicos sugeriram ação antiandrogênica, agonista e antagonista nos RE. A exposição baixa e alta a ftalatos pode alterar o desenvolvimento puberal em ambos os sexos e os efeitos foram puberdade precoce ou tardia.³⁹

Uma possível correlação entre a exposição a ftalatos e o desenvolvimento precoce das mamas em meninas foi sugerida no início dos anos 1980, em razão de uma tendência progressiva

Tabela 2 Efeitos dos EDCs no desenvolvimento puberal e no sistema reprodutivo^{1,6}

EDC	Possível mecanismo	Possível condição clínica	
		Sexo masculino	Sexo feminino
BPA	<ul style="list-style-type: none"> - Agonista de RE - Ação antiandrogênica - Inibição da atividade apoptótica na mama - Aumento do número de células epiteliais positivas para receptor de progesterona - Ativação não genômica de ERK1/2 - Redução da inativação do estradiol pelassulfotransferases 	<ul style="list-style-type: none"> - Criptorquidia - Câncer de próstata - Câncer testicular no feto 	<ul style="list-style-type: none"> - PPC - Retardo da menarca - Câncer de mama
Ftalatos	<ul style="list-style-type: none"> - Agonista/antagonista do RE - Ação antiandrogênica - Diminui a síntese de testosterona 	<ul style="list-style-type: none"> - Retardo da pubarca - AGD reduzido - Função de célula de Leydig reduzida - Hipospadia - Criptorquidia <p>Exposição intrauterina a ftalatos e BPA: desenvolvimento puberal precoce em meninos com sobrepeso/obesidade</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Telarca precoce - PPC <p>Exposição intrauterina a ftalatos e BPA: atraso no desenvolvimento puberal em meninas com peso normal</p>
Dioxinas	<p>Mecanismo de ação não totalmente esclarecido.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agonista do RE - Ação antiandrogênica - Interfere na síntese de esteroides sexuais - Inibição de ciclo-oxigenase2 via AhR 	<ul style="list-style-type: none"> - Criptorquidia 	<ul style="list-style-type: none"> - Retardo da telarca - Endometriose - Câncer de mama
PCBs	<ul style="list-style-type: none"> - Agonista de estrogênio - Antagonista de estrogênio - Ação antiandrogênica 	<ul style="list-style-type: none"> - Câncer de próstata 	<ul style="list-style-type: none"> - Início precoce da menarca - Retardo da puberdade
Pesticidas p,p'-DDT p,p'-DDE	<ul style="list-style-type: none"> - Ação antiandrogênica - Ação semelhante ao estrogênio - Ação anti-progestina - Indução da enzima aromatase - Fator semelhante à insulina reduzido 	<ul style="list-style-type: none"> - Criptorquidia - Infertilidade 	<ul style="list-style-type: none"> - Puberdade precoce - Infertilidade - Risco de câncer de mama
PFASs	<ul style="list-style-type: none"> - Ação estrogênica - Ações antiandrogênicas 	<ul style="list-style-type: none"> - AGD reduzida - Puberdade precoce - retardo da puberdade 	<ul style="list-style-type: none"> - Puberdade precoce
BFRs PBDEs	<ul style="list-style-type: none"> - Ação semelhante ao estrogênio (exposição pré-natal) - Ação semelhante a andrógenos (exposição pós-natal) 		<ul style="list-style-type: none"> - Menarca precoce (exposição pré-natal) - Pubarca precoce (exposição perinatal)

AGD, distância anogenital; AhR, receptor de hidrocarboneto de aril; RA, receptor de andrógeno; BFRs, retardantes de chama bromados; BPA, bisfenol A; PPC, puberdade precoce central; p,p'-DDE, dicloro-difenil-dicloroetileno; p,p'-DDT, dicloro-difenil-tricloroetano; RE, receptor de estrogênio; ERK1/2, quinase 2 regulada por sinal extracelular; PBDEs, éteres difenílicos polibromados; PCBs, bifenilos policlorados semelhantes a dioxinas; PFASs, compostos perfluoroalquil e polifluoroalquil.

de telarca prematura encontrada em Porto Rico. Níveis mais elevados de ftalatos no sangue foram demonstrados em meninas com telarca prematura e valores mensuráveis de ftalatos foram encontrados em 68% das meninas com telarca prematura em comparação com 14% dos controles saudáveis.^{6,8}

Um potencial efeito antiandrogênico dos ftalatos foi sugerido porque o quartil mais alto de excreção urinária dos ftalatos foi associado ao retardo da pubarca. Embora alguns estudos não tenham encontrado diferença nos níveis urinários de metabólitos de ftalato em meninas com PPC e controles, em outros, os níveis plasmáticos e urinários de ftalatos foram significativa-

mente mais elevados em meninas com PPC em comparação com aquelas com pseudopuberdade precoce e as saudáveis.⁸

Em meninas, foi demonstrado que a idade da menarca era muito mais precoce quanto mais altos fossem os níveis de ftalatos urinários medidos vários anos antes.⁴⁰

A exposição no útero a alguns metabólitos de ftalato e BPA foi associada com puberdade tardia em meninas, especialmente naquelas com peso normal, e com puberdade precoce em meninos, especialmente nos obesos/com sobrepeso, enfatizando que o peso corporal pode interferir em tais associações.⁴¹

Verificou-se que a idade da menarca estava ligeiramente atrasada em meninas com maior exposição pré-natal a metabólitos de ftalatos. De acordo com a soma dos metabólitos de ftalato, idade significativamente maior na menarca foi encontrada em indivíduos com concentração de tercil médio em comparação com aquelas com tercil inferior.³⁵ Concentrações mais altas de ftalato também foram relatadas como associadas à menarca precoce em meninas com sobrepeso ou obesas.⁴² Esses resultados mostram discrepâncias entre os diferentes ftalatos e os diferentes desfechos puberais analisados. O papel da exposição infantil ao ftalato no desenvolvimento inicial da mama requer mais estudos e é difícil realizar estudos em seres humanos e interpretar os resultados.

As dioxinas atuam por meio dos receptores de “hidrocarbonetos aril” (AhR). A exposição a dioxinas foi associada ao atraso da puberdade em meninos e ao atraso da telarca nas meninas, devido aos efeitos antiestrogênicos. A lenta progressão do desenvolvimento das mamas em direção à fase adulta foi demonstrada em meninas e foi associada a alta atividade das dioxinas.^{1,6,8}

Os dados relativos aos pesticidas derivam de descobertas de puberdade precoce em crianças migradas em razão de adoções internacionais e previamente expostas ao inseticida *p,p'*-DDT em seu país de origem durante a gravidez e o período pós-natal. A migração pode interromper a exposição ao *p,p'*-DDT, e a puberdade precoce pode se desenvolver indiretamente, após a suspensão de esteroides sexuais e o *feedback* negativo de seus análogos ambientais, e diretamente, como consequência da maturação hipotalâmica acelerada secundária à ação dos esteroides sexuais.^{6,8}

Estudos demonstraram que quanto mais precoce foi o início da menarca em meninas, maior foi a exposição *aop,p'*-DDT ao útero.⁸

Os possíveis mecanismos de ação do *p,p'*-DDT incluem efeitos antiandrogênicos e similares aos estrogênicos e a indução da enzima aromatase. Os resultados publicados são conflitantes porque nenhuma associação foi demonstrada entre a exposição a *p,p'*-DDT, nem intrauterina, nem pós-natal por meio do leite materno, e o momento do desenvolvimento puberal, estadiamento de Tanner e idade da menarca.¹

Precisamos de muito mais informações sobre as relações entre a exposição a múltiplos pesticidas e o início da telarca precoce idiopática em meninas, principalmente em áreas de prática agrícola intensiva.

Ainda faltam evidências sobre o impacto potencial da exposição pré-natal aos PFASs sobre a saúde reprodutiva em longo prazo, mas foram sugeridas alterações gênero-específicas no período da puberdade com diferentes exposições pré-natais aos PFASs.⁴³ Dados sobre idade da menarca mais velha com níveis mais elevados de exposição pré-natal ao PFOA foram relatados,¹ mas nenhuma associação entre as exposições pré-natais aos PFASs e a idade da menarca foi demonstrada também.⁴⁴ Esses resultados precisam ser confirmados porque o papel desses compostos como misturas complexas permanece amplamente desconhecido.⁴⁵

A exposição a PBDEs durante o período peripuberal parece interferir no desenvolvimento puberal. Foi demonstrada uma associação entre altas concentrações de PBDEs séricos e idade da menarca precoce. Do 1º ao 4º quartil das concentrações totais de PBDEs, a taxa de ocorrência de menarca antes dos 12 anos de idade foi maior em meninas com maior exposição a PBDEs.^{6,8}

Os efeitos dos BFRs no desenvolvimento puberal foram avaliados em meninas expostas a bifenilos polibromados (PBBs) no útero e por meio da amamentação. Verificou-se que a menarca ocorreu um ano antes em meninas expostas no útero a altas concentrações e que foram amamentadas do que em meninas

não expostas ou expostas apenas no útero, mas não por meio da amamentação (11,6 vs. 12,2-12,7 anos, respectivamente). A exposição perinatal foi associada à pubarca precoce em meninas amamentadas.^{6,8} Esses resultados apoiam a hipótese de que o desenvolvimento puberal pode ser influenciado pela exposição pré e pós-natal a compostos organohalogenados. Como a menarca e o desenvolvimento da mama são estrogênio-dependentes, enquanto o desenvolvimento dos pelos pubianos é independente dos níveis de estrogênio, esses dados sugerem que os PBBs podem atuar por diferentes vias.

As relações entre a exposição pré-natal e infantil aos PBDEs e as alterações no período de desenvolvimento puberal também foram estudadas. As concentrações séricas de quatro PBDEs (BDE-47, -99, -100, -153) foram medidas no sangue coletado de mães durante a gravidez e o início da puberdade foi avaliado em suaprogênie de 9 anos acompanhados até os 13 anos de idade. As concentrações de PBDEs pré-natais foram associadas a menarca tardia em meninas [risco relativo (RR) menarca precoce = 0,5] e pubarca precoce em meninos (pubarca precoce RR = 2,0).^{6,8} Os dados são contraditórios, mas sugerem que BFRs têm propriedades estrogênicas e androgênicas e que a exposição a esses produtos químicos pode ter um impacto no desenvolvimento puberal.

Foi sugerida uma possível ligação entre o uso tópico aparentemente inócuo de óleos essenciais e o aparecimento de ginecomastia masculina pré-púbere e telarca prematura, devido às suas propriedades estrogênicas e antiandrogênicas demonstradas *in vitro*.⁴⁶

O início da puberdade pode ser interrompido pela exposição a EDCs, principalmente ftalatos e BPA, e o início tardio ou precoce da puberdade já foi descrito. Os EDCs podem afetar os processos subjacentes ao desenvolvimento puberal, mas ainda precisamos entender melhor quais são os momentos da vida em que a exposição aos EDCs é crucial para determinar as mudanças na fisiologia puberal e como isso pode afetar a fertilidade em fases posteriores da vida.

Sistema reprodutor masculino

Os EDCs podem afetar o sistema reprodutor masculino por meio dos efeitos antiandrogênicos e estrogênicos (tabela 2).

Hipospádia e criptorquidia foram relacionados aos EDCs desde que os primeiros estudos levaram à hipótese da síndrome da disgenesia testicular. Os EDCs parecem agir na parte tubular do testículo, que não se desenvolve regularmente e apresenta risco subsequente de câncer, e na parte endócrina com a consequente menor produção de testosterona e outros fatores endócrinos necessários para garantir a descida testicular normal no escroto e a formação normal do pênis.⁴⁷ Clinicamente, é importante avaliar a distância anogenital (AGD, do inglês *anogenital distance*), que é um índice sensível da ação pré-natal dos androgênios, influenciada pela exposição a produtos químicos com atividade antiandrogênica durante o período crítico de desenvolvimento do testículo fetal.⁴⁸

A concentração sérica materna de BPA em 10 a 17 semanas de gestação foi positivamente associada com criptorquidia congênita ou adquirida pós-natal.⁴⁹

Ainda precisamos de evidências mais poderosas para confirmar os efeitos da exposição pré-natal ao ftalato nas hipospádias. Seu aumento da prevalência pode ser o resultado da exposição a esses EDCs com propriedades estrogênicas ou antiandrogênicas. Uma alta taxa de hipospádias foi relatada

em crianças cujas mães foram expostas ao ftalato durante o 1º trimestre da gravidez.⁵⁰

As concentrações de metabólitos de diisononil ftalato em amostras de líquido amniótico durante o 2º trimestre da gravidez foram associadas a um aumento da probabilidade de hipospádia (OR = 1,69).⁵¹

Uma associação inversa entre os níveis de metabólitos de ftalato urinário materno e AGD foi demonstrada em meninos, mas não em meninas.^{1,52}

As dioxinas podem ter efeitos estrogênicos por meio da interação do complexo translocador nuclear dioxina-AhR com RE. Níveis mais elevados de dioxinas no leite materno e concentrações de dibutil estanho na placenta foram associados a criptorquidia.¹

Descobriu-se que os níveis de pesticidas clorados são mais elevados no leite materno de mães de meninos com criptorquidia, e a alta exposição pré-natal a *p,p'*-DDE e PCBs apresenta um risco maior de criptorquidia.¹ Um risco aumentado de hipospádia foi encontrado nos filhos de mulheres com concentrações séricas de *p,p'*-DDE no quartil mais alto (OR = 1,65) em comparação com mulheres no primeiro quartil durante a 14ª semana de gestação.⁵³

A exposição materna a PFASs foi associada com AGD mais curta em meninos, fornecendo evidências de que podem afetar o desenvolvimento genital masculino.⁵⁴

A prevalência de distúrbios reprodutivos masculinos está aumentando, o que pode refletir influências ambientais no desenvolvimento testicular fetal. Os estudos epidemiológicos geraram resultados conflitantes e muitas vezes foram limitados pelo pequeno tamanho da amostra e/ou medidas de exposições químicas fora da janela de desenvolvimento mais relevante.

Função tireoidiana

Os hormônios tireoidianos são essenciais para o desenvolvimento normal do cérebro e para a regulação do metabolismo. Os EDCs podem afetar esse processo e os distúrbios da tireoide podem ocorrer em qualquer nível do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, incluindo a síntese de hormônios tireoidianos (BPA, ftalatos, PCBs, PBDEs e perclorato), sua liberação (ftalatos, PCBs e PBDEs), transporte (ftalatos, PCBs e dioxinas) e metabolismo (BPA, PCBs e dioxinas). A ação do hormônio tireoidiano nos tecidos-alvo também pode ser interrompida por EDCs (PCB e PBDEs).^{4,55,56}

Estudos *in vitro* e *in vivo* relataram a capacidade dos bisfenóis em alterar a função da tireoide.⁵⁷ Antagonismo com os receptores da tireoide (RT) que afetam a atividade transcricional mediada pelos RT, ação direta dos bisfenóis na expressão gênica nos níveis da tireoide e da hipófise, ligação competitiva com proteínas de transporte da tireoide e indução de toxicidade em várias linhagens celulares são os principais mecanismos que levam à disfunção da tireoide.⁵⁸

Uma exposição materna maior ao BPA no final da gravidez foi associada a níveis mais elevados de hormônio estimulador da tireoide (TSH) em recém-nascidos do sexo feminino e níveis mais elevados de tiroxina livre (T4 livre) durante a infância em indivíduos do sexo masculino.⁵⁹ O impacto do BPA nos níveis de hormônio da tireoide em recém-nascidos também foi relatado como incerto, então este continua sendo um importante campo de pesquisa nos próximos anos.⁵

Em recém-nascidos expostos a múltiplos metabólitos de ftalato durante a gravidez, os níveis de TSH e T4 livre no soro do cordão foram significativamente e negativamente associados aos níveis de ftalato no cordão umbilical.^{5,60} Os efeitos dos fta-

latos no sangue do cordão umbilical e a exposição pré-natal nos hormônios da tireoide em recém-nascidos permanecem incertos, mas a queda dos níveis de TSH pode potencialmente atrasar seu desenvolvimento.

As concentrações séricas maternas de 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD) em quartis mais elevados foram associadas a uma menor concentração de triiodotironina livre em crianças, em comparação com o quartil mais baixo. Uma associação positiva entre níveis de TCDD séricos maternos e concentrações de TSH em crianças com *status* elevado de anticorpos tireoidianos também foi encontrada. A exposição pré-natal ao TCDD pode alterar a função da tireoide mais tarde na vida e as populações com estresse adicional da tireoide podem ser particularmente suscetíveis à exposição no útero a substâncias químicas que afetam a tireoide.⁶¹

A exposição aos PFASs pode alterar os níveis circulantes do hormônio tireoidiano. Em bebês, concentrações mais altas da mistura de PFASs foram associadas a níveis mais baixos de tiroxina total. Os efeitos combinados da exposição pré-natal a múltiplos PFASs na função tireoidiana materna e neonatal foram presumidos, mas a direção e magnitude desses efeitos podem variar para cada PFAS.⁶²

Os PBDEs se assemelham estruturalmente aos hormônios da tireoide. Crianças com alta exposição ao BDE-47 durante o período pré-natal ou idade infantil tinham níveis médios de TSH significativamente mais baixos em comparação com crianças com baixa exposição ao BDE-47 no início da vida.⁶³

EDCs são capazes de alterar a homeostase normal da tireoide. Se isso ocorrer no período mais crítico do desenvolvimento fetal, podem ocorrer danos à maturação psico-intelectual normal.

Doenças metabólicas

Doenças metabólicas [p. ex., resistência à insulina (RI), obesidade, diabetes, síndrome metabólica etc.] estão entre os desfechos de saúde mais relevantes da exposição humana a EDCs.^{3,4} A exposição pré-natal a baixas concentrações de EDCs tem um impacto sobre os fatores de risco cardiometabólico em crianças na idade pré-escolar.⁶⁴

Os EDCs atuam na função celular por meio da interação com receptores de esteroides e fatores de transcrição nuclear, comprometimento da transdução de sinalização endócrina e mecanismos epigenéticos. Os mecanismos pelos quais os EDCs “obesogênicos” contribuem para a etiologia da obesidade são a promoção direta da adipogênese, aumentando tanto o número quanto o tamanho dos adipócitos com ativação do receptor gama ativado por proliferador (PPARγ), promoção do sinal de linhagens de células adiposas em detrimento de outras linhagens celulares, maior diferenciação do tecido pré-adiposo em direção ao tecido adiposo por meio da ativação do PPARγ, e promoção de maior deposição de gordura e potenciais mecanismos epigenéticos que favorecem a ativação do fator de transcrição dos genes adipogênicos. Muitos EDCs se acumulam no tecido adiposo e isso pode levar a interações e alterações na atividade endócrina do tecido adiposo e sistemas homeostáticos subjacentes ao controle de peso.^{3,4}

EDCs “obesogênicos” são fatores de risco para diabetes tipo 2 e levam à perigosa combinação de obesidade e diabetes. Certos EDCs podem causar diretamente RI e defeitos na produção e secreção de insulina (INS), sem afetar o peso de maneira significativa. Os EDCs podem causar distúrbios na homeostase da glicose corporal ao afetar as células secretoras de INS e glucagon.⁶⁵ Estudos em humanos avaliando os efeitos dos EDCs

na patogênese da DM1 são controversos, mas este é um dos campos que requerem mais estudos devido à crescente incidência de DM1 no mundo todo.⁷

A exposição no útero aos POPs parece determinar mudanças fisiológicas permanentes que influenciam o peso ao nascer, predispondo ao ganho de peso subsequente. Os POPs têm efeitos diretos na sinalização da INS levando à RI, que causa inflamação do tecido adiposo.³

Foi encontrada uma relação entre os níveis gestacionais de BPA e adiposidade central durante a primeira infância.⁶⁶ Os níveis urinários de BPA foram associados a um maior risco de obesidade central⁶⁷ e uma associação positiva de exposição alimentar ao BPA e bisfenóis totais com sobrepeso/obesidade foi encontrada em meninas adolescentes.⁶⁸

Estudos demonstraram que o tratamento agudo com BPA causa uma hiperinsulinemia temporária, enquanto a exposição em longo prazo suprime a liberação de adiponectina e agrava a RI, síndromes relacionadas à obesidade e desenvolvimento de diabetes.^{4,5}

A exposição ao BPA durante o período pré-natal foi associada ao aumento da pressão arterial em meninas e glicose plasmática em meninos.⁶⁹ Descobriu-se que adolescentes com síndrome dos ovários policísticos apresentam níveis significativamente mais elevados de BPA quando comparadas ao grupo de controle.⁷⁰

Uma revisão sistemática e metanálise demonstraram uma associação significativa entre ftalatos e as concentrações de seus metabólitos com IMC, escore z de IMC, circunferência da cintura e níveis de lipoproteína de baixa densidade-colesterol, triglicerídeos e glicemia.⁷¹

As concentrações urinárias maternas de MEP, MCiOP e propilparabeno durante a gravidez foram associadas ao aumento do escore z do IMC e status de sobrepeso/obesidade. Exposições pré-natais mais altas a misturas cumulativas de biomarcadores também apresentaram uma tendência a uma maior adiposidade na infância.⁷²

A exposição a PFOA e PFOS aumentou o risco de doenças cardiovasculares mais do que outros PFASs.⁷³ Em crianças, o escore z de IMC para idade e sexo e o escore z de dobra cutânea tricóptica aumentaram por aumento de unidade logarítmica nas concentrações de PFOS no soro materno. Foi encontrado um aumento da probabilidade de sobrepeso/obesidade infantil para cada aumento de unidade logarítmica nos níveis séricos de PFOS maternos (OR = 2,04). Associações semelhantes também foram detectadas entre as concentrações de PFOA no soro materno e o sobrepeso/obesidade infantil.⁷⁴

Na DM1, o processo autoimune envolvendo as células β pode ser potencialmente desencadeado por contaminantes ambientais,⁷ como os PFASs. Em crianças e adolescentes, foram relatados níveis de PFOS mais elevados em pacientes com início de DM1 em comparação com os controles.⁷⁵ Foi constatado que a

alta exposição pré-natal a PFASs altera os perfis lipídicos em recém-nascidos, o que pode aumentar o risco de autoimunidade das ilhotas e DM1. A interação entre o genótipo de risco de antígenos leucocitários humanos e a exposição pré-natal a PFAS foi destacada como tendo um papel potencial nos perfis lipídicos alterados em recém-nascidos com risco de desenvolver DM1.⁷⁶

A obesidade é uma doença multifatorial causada pela alteração do equilíbrio entre a ingestão alimentar e a atividade física, e influenciada pela predisposição genética e fatores ambientais. As evidências indicam que as exposições a EDCs durante o período pré-natal, a primeira infância e a puberdade são capazes de causar distribuição anormal do tecido adiposo, seu excesso e complicações metabólicas subsequentes. Precisamos de dados mais conclusivos sobre as relações entre os EDCs e o metabolismo.

Conclusões

Os EDCs representam um problema emergente de saúde global que requer atenção e ação urgentes e vários desafios permanecem em relação ao entendimento de seu papel no desenvolvimento de doenças endócrinas em qualquer idade. Apesar das dificuldades para traduzir o que acontece na vida selvagem para os seres humanos e das limitações devido aos resultados conflitantes de estudos relacionados a fatores de confusão, os efeitos dos EDCs na saúde humana são agora irrefutáveis e este tópico é de particular interesse para os pediatras. Identificar uma relação direta entre a exposição aos EDCs e os resultados da doença é complexo, em razão da exposição a baixas doses de centenas de EDCs desde o início da vida uterina. Além disso, o tempo de defasagem de anos entre a exposição e o aparecimento de doenças deve ser considerado nos estudos de interpretação.

Um debate ainda está em aberto sobre como classificar uma substância química como um desregulador endócrino, como obter biomarcadores de exposição e como confirmar seu possível efeito negativo na saúde humana. Para melhor compreender as razões deste debate e as dificuldades encontradas nas pesquisas sobre EDCs, é útil ter em mente várias limitações (tabela 3).^{1,5}

Os seres humanos geralmente são expostos a uma mistura de produtos químicos e precisamos ter em mente seus metabólitos ativos e os “efeitos do coquetel” no complexo meio endócrino. A exposição a misturas de baixas doses de EDCs caracteriza as condições ambientais em humanos e na vida selvagem, induzindo efeitos que causam distúrbios.⁴ Precisamos de mais informações sobre potenciais exposições a novos compostos químicos para os quais temos informações limitadas e que não eram motivo de preocupação para cientistas e reguladores de saúde ambiental. Provavelmente, a triagem de suspeita deve ser au-

Tabela 3 Dificuldades e limitações nas pesquisas sobre EDCs^{1,5}

<p>É difícil traduzir o que acontece na vida selvagem para os seres humanos</p> <p>Uma relação direta entre a exposição aos EDCs e o desfecho da doença não pode ser estabelecida, especialmente quando o intervalo de tempo estende-se durante anos</p> <p>Os grupos de idade e gênero reagem de maneira diferente; a vida intrauterina é o período de “janela mais crítica”</p> <p>A exposição a baixas doses de EDCs pode induzir efeitos que causam distúrbios que podem não ser dose-dependentes</p> <p>Os humanos são expostos a diferentes EDCs ao longo do tempo, a uma mistura em vez de a um composto único</p> <p>Os EDCs podem ter efeitos transgeracionais provavelmente mediados por mecanismos epigenéticos que transferem esses efeitos para as próximas gerações que não tiveram exposição direta a produtos químicos</p> <p>Os EDCs não são agonistas ou antagonistas puros de um único receptor ou via hormonal</p> <p>A biodisponibilidade difere entre os EDCs e depende de sua propriedade de se ligar a proteínas de ligação, metabolismo, excreção, armazenamento em tecidos específicos (ou seja, gordura) e liberação lenta ao longo do tempo</p>

mentada para identificar a presença de EDCs mal caracterizados em amostras de sangue materno e de cordão umbilical. Mais investigações são necessárias para entender melhor a origem desses produtos químicos, como as exposições podem afetar os desfechos de saúde humana e como, eventualmente, prevenir o desenvolvimento de doenças.⁷⁷

Medidas regulatórias foram tomadas na UE, EUA e estados membros restringindo o uso de certos EDCs. Substitutos para compostos regulados foram utilizados, mas ainda existem incertezas em relação à segurança desses substitutos e, mais geralmente, em relação a compostos novos ou pouco estudados.

Os EDCs podem ser identificados em fluidos biológicos humanos como soro, urina e leite materno, mas sua quantificação ainda é difícil. Há uma falta de testes que podem prever resultados metabólicos úteis para avaliar o impacto da exposição a EDCs na saúde, particularmente em lactentes. A exposição aos EDCs pode induzir distúrbios que podem não ser dose-dependentes e, portanto, as ações hormonais endógenas em uma dosagem não necessariamente predizem os efeitos em outra. O fato de alguns EDCs produzirem curvas de dose-resposta não tradicionais ainda não é compreendido. Precisamos de análises químicas confiáveis em diferentes matrizes biológicas e técnicas válidas, reprodutíveis, eficientes e sensíveis para quantificar EDCs específicos e seus metabólitos em fluidos biológicos humanos.

Por último, os EDCs não são agonistas ou antagonistas puros de um único receptor ou via hormonal. Isso se traduz em ações complexas e às vezes aparentemente inconsistentes de EDCs em modelos experimentais ao tentar comparar os resultados com hormônios endógenos ou ações de fármacos.

Muitos dados surgiram relativos aos efeitos da exposição a EDCs no crescimento, puberdade, sistema reprodutivo, função da tireoide, obesidade e suas complicações metabólicas. Muitos dos estudos revisados apresentam limitações significativas, incluindo falta de replicação, tamanhos de amostra limitados, desenho retrospectivo, vieses de publicação e correspondência inadequada de casos e controles. Mais estudos de longo prazo realizados em um grande número de indivíduos são necessários para abordar questões sobre quais EDCs afetam principalmente cada sistema endócrino e como podemos reduzir exposições relevantes. Fenômenos como bioacumulação e herança transgeracional são obstáculos claros à pesquisa e novas estratégias devem ser buscadas. As áreas de pesquisa em andamento devem incluir o desenvolvimento de novos modelos e ferramentas para entender melhor como funcionam os EDCs, novos ensaios de alto rendimento para identificar substâncias com atividade de desregulação endócrina e novas avaliações e biomarcadores de exposição e toxicidade.

Por fim, a pesquisa com animais e *in vitro* na última década melhorou a compreensão das ações dos EDCs na fisiologia e fisiopatologia endócrina. Apesar de muito mais informações estarem disponíveis sobre os mecanismos de ação e de sabermos da importância das janelas críticas de exposição, é difícil avaliar o impacto total da exposição humana aos EDCs, porque os efeitos adversos se desenvolvem de maneira latente e se manifestam em idades posteriores. Embora a evidência geral sobre o papel patogênico dos EDCs na modulação de algumas doenças endócrinas seja convincente, os dados relacionados à exposição pré ou pós-natal ainda são escassos, por isso é difícil obter conclusões definitivas. O desafio é entender o que são esses EDCs, como se alteram, quais são as doses que, interferindo no organismo com efeitos sinérgicos, podem desencadear doenças que perduram ao longo da vida. Há uma necessidade urgente de novos biomarcadores, detectores ou ensaios utilizando no-

vas tecnologias para a detecção precoce de EDCs. Integrados, todos os estudos e pesquisas interdisciplinares (métodos experimentais, tecnologias ômicas de alto rendimento, estudos epidemiológicos e de biomonitoramento humano e modelos computacionais avançados) podem fornecer informações úteis para esforços regulatórios com o objetivo de melhor caracterizar suspeitas de EDCs e sua conexão com os desfechos de saúde.

Nesta revisão, os EDCs mais comuns e seus principais efeitos adversos no sistema endócrino durante a infância e adolescência foram resumidos. Mais estudos são necessários para esclarecer quais EDCs podem atuar principalmente nos processos epigenéticos e um melhor conhecimento dos efeitos dos EDCs na saúde é crucial para a futura estratégia regulatória para a prevenção da exposição aos EDCs, a fim de garantir uma boa saúde para as crianças hoje, nas gerações futuras e ao meio-ambiente.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36:E1-150.
2. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16:45-57.
3. Iughetti L, Lucaccioni L, Predieri B. Childhood obesity and environmental pollutants: a dual relationship. *Acta Biomed*. 2015;86:5-16.
4. Street ME, Angelini S, Bernasconi S, Burgio E, Cassio A, Catellani C, et al. Current knowledge on endocrine disrupting chemicals (EDCs) from animal biology to humans, from pregnancy to adulthood: highlights from a National Italian Meeting. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1647.
5. Iughetti L, Lucaccioni L, Street ME, Bernasconi S. Clinical expression of endocrine disruptors in children. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32:554-9.
6. Lucaccioni L, Trevisani V, Marrozzini L, Bertocelli N, Predieri B, Lugli L, et al. Endocrine-disrupting chemicals and their effects during female puberty: a review of current evidence. *Int J Mol Sci*. 2020;21:2078.
7. Predieri B, Bruzzi P, Bigi E, Ciancia S, Madeo SF, Lucaccioni L, et al. Endocrine disrupting chemicals and type 1 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020;21:2937.
8. Street ME, Bernasconi S. Endocrine-disrupting chemicals in human fetal growth. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1430.
9. Lucaccioni L, Trevisani V, Passini E, Righi B, Plessi C, Predieri B, et al. Perinatal exposure to phthalates: from Endocrine to neurodevelopment effects. *Int J Mol Sci*. 2021;22:4063.
10. Rager JE, Bangma J, Carberry C, Chao A, Grossman J, Lu K, et al. Review of the environmental prenatal exposome and its relationship to maternal and fetal health. *Reprod Toxicol*. 2020;98:1-12.
11. Talia C, Connolly L, Fowler PA. The insulin-like growth factor system: a target for endocrine disruptors? *Environ Int*. 2021;147:106311.
12. Santos S, Sol CM, van Zwol-Janssens C, Philips EM, Asimakopoulos AG, Martinez-Moral MP, et al. Maternal phthalate urine concentrations, fetal growth and adverse birth outcomes. A popu-

- lation-based prospective cohort study. *Environ Int.* 2021;151:106443.
13. Bell GA, Perkins N, Buck Louis GM, Kannan K, Bell EM, Gao C, et al. Exposure to persistent organic pollutants and birth characteristics: the upstate KIDS Study. *Epidemiology.* 2019;30(2):S94-100.
 14. Pearce JL, Neelon B, Bloom MS, Buckley JP, Ananth CV, Perera F, et al. Exploring associations between prenatal exposure to multiple endocrine disruptors and birth weight with exposure continuum mapping. *Environ Res.* 2021;200:111386.
 15. Krönke AA, Jurkatut A, Schlingmann M, Poulain T, Nüchter M, Hilbert A, et al. Persistent organic pollutants in pregnant women potentially affect child development and thyroid hormone status. *Pediatr Res.* 2021. [Online ahead of print].
 16. Zulkifli S, Rahman AA, Kadir SHSA, Nor NSM. Bisphenol A and its effects on the systemic organs of children. *Eur J Pediatr.* 2021;180:3111-27.
 17. Vrachnis N, Loukas N, Vrachnis D, Antonakopoulos N, Zygouris D, Kolialexi A, et al. A systematic review of bisphenol A from dietary and non-dietary sources during pregnancy and its possible connection with fetal growth restriction: investigating its potential effects and the window of fetal vulnerability. *Nutrients.* 2021;13:2426.
 18. Hu J, Zhao H, Braun JM, Zheng T, Zhang B, Xia W, et al. Associations of trimester-specific exposure to bisphenols with size at birth: a Chinese prenatal cohort study. *Environ Health Perspect.* 2019;127:107001.
 19. Yang P, Lin BG, Zhou B, Cao WC, Chen PP, Deng YL, et al. Sex-specific associations of prenatal exposure to bisphenol A and its alternatives with fetal growth parameters and gestational age. *Environ Int.* 2021;146:106305.
 20. Sol CM, van Zwol-Janssens C, Philips EM, Asimakopoulos AG, Martinez-Moral MP, Kannan K, et al. Maternal bisphenol urine concentrations, fetal growth and adverse birth outcomes: A population-based prospective cohort. *Environ Health.* 2021;20:60.
 21. Wang Z, Liang H, Tu X, Yuan W, Zhou Z, Jin L, et al. Bisphenol A and pubertal height growth in school-aged children. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2019;29:109-17.
 22. Miura R, Ikeda-Araki A, Ishihara T, Miyake K, Miyashita C, Nakajima T, et al. Effect of prenatal exposure to phthalates on epigenome-wide DNA methylations in cord blood and implications for fetal growth: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Sci Total Environ.* 2021;783:147035.
 23. Li J, Qian X, Zhou Y, Li Y, Xu S, Xia W, et al. Trimester-specific and sex-specific effects of prenatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate on fetal growth, birth size, and early-childhood growth: a longitudinal prospective cohort study. *Sci Total Environ.* 2021;777:146146.
 24. Matsuki T, Ebara T, Tamada H, Ito Y, Yamada Y, Kano H, et al. Association between prenatal exposure to household pesticides and neonatal weight and length growth in the Japan Environment and Children's Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:4608.
 25. Béranger R, Hardy EM, Binter AC, Charles MA, Zarus C, Appenzeller BM, et al. Multiple pesticides in mothers' hair samples and children's measurements at birth: results from the French national birth cohort (ELFE). *Int J Hyg Environ Health.* 2020;223:22-33.
 26. Kartini A, Subagio HW, Hadisaputro S, Kartasurya MI, Suhartono S, Budiyo B. Pesticide exposure and stunting among children in agricultural areas. *Int J Occup Environ Med.* 2019;10:17-29.
 27. Gross RS, Ghassabian A, Vandyousefi S, Messito MJ, Gao C, Kannan K, et al. Persistent organic pollutants exposure in newborn dried blood spots and infant weight status: a case-control study of low-income Hispanic mother-infant pairs. *Environ Pollut.* 2020;267:115427.
 28. Wikström S, Lin PI, Lindh CH, Shu H, Bornehag CG. Maternal serum levels of perfluoroalkyl substances in early pregnancy and offspring birth weight. *Pediatr Res.* 2020;87:1093-9.
 29. Jin YT, Deng XK, Zhao YY, Li JL, Song Q, Zhang YH, et al. Concentrations of polybrominated diphenyl ethers in maternal blood, placental size, and risk for fetal growth restriction: a nested case-control study. *Biomed Environ Sci.* 2020;33:821-8.
 30. Zhao Y, Song Q, Ge W, Jin Y, Chen S, Zhao Y, et al. Associations between in utero exposure to polybrominated diphenyl ethers, pathophysiological state of fetal growth and placental DNA methylation changes. *Environ Int.* 2019;133:105255.
 31. Warner M, Ye M, Harley K, Kogut K, Bradman A, Eskenazi B. Prenatal DDT exposure and child adiposity at age 12: the CHAMACOS study. *Environ Res.* 2017;159:606-12.
 32. Güil-Oumrait N, Valvi D, Garcia-Esteban R, Guxens M, Sunyer J, Torrent M, Casas M, Vrijheid M. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and markers of obesity and cardiometabolic risk in Spanish adolescents. *Environ Int.* 2021;151:106469.
 33. Marks KJ, Howards PP, Smarr MM, Flanders WD, Northstone K, Daniel JH, et al. Prenatal exposure to mixtures of persistent endocrine disrupting chemicals and postnatal body size in British girls. *Early Hum Dev.* 2021;161:105450.
 34. Harley KG, Berger K, Rauch S, Kogut K, Claus Henn B, Calafat AM, et al. Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity. *Pediatr Res.* 2017;82:405-15.
 35. Berman YE, Doherty DA, Main KM, Frederiksen H, Hickey M, Keelan JA, et al. Associations between prenatal exposure to phthalates and timing of menarche and growth and adiposity into adulthood: a twenty-years birth cohort study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:4725.
 36. Shoaff J, Papandonatos GD, Calafat AM, Chen A, Lanphear BP, Ehrlich S, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances: infant birth weight and early life growth. *Environ Epidemiol.* 2018;2:e010.
 37. Guo J, Miao W, Wu C, Zhang J, Qi X, Yu H, et al. Umbilical cord serum PBDE concentrations and child adiposity measures at 7 years. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;203:111009.
 38. Iughetti L, Predieri B, Ferrari M, Gallo C, Livio L, Milioli S, et al. Diagnosis of central precocious puberty: endocrine assessment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:5709-15.
 39. Golestanzadeh M, Riahi R, Kelishadi R. Association of phthalate exposure with precocious and delayed pubertal timing in girls and boys: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Process Impacts.* 2020;22:873-94.
 40. Wolff MS, Pajak A, Pinney SM, Windham GC, Galvez M, Rybak M, et al. Associations of urinary phthalate and phenol biomarkers with menarche in a multiethnic cohort of young girls. *Reprod Toxicol.* 2017;67:56-64.
 41. Berger K, Eskenazi B, Kogut K, Parra K, Lustig RH, Greenspan LC, et al. Association of prenatal urinary concentrations of phthalates and bisphenol A and pubertal timing in boys and girls. *Environ Health Perspect.* 2018;126:97004.
 42. Binder AM, Corvalan C, Calafat AM, Ye X, Mericq V, Pereira A, et al. Childhood and adolescent phenol and phthalate exposure and the age of menarche in Latina girls. *Environ Health.* 2018;17:32.
 43. Ernst A, Brix N, Lauridsen LL, Olsen J, Parner ET, Liew Z, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances during fetal life and pubertal development in boys and girls from the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 2019;127:17004.
 44. Marks KJ, Howards PP, Smarr MM, Flanders WD, Northstone K, Daniel JH, et al. Prenatal exposure to mixtures of persistent endocrine disrupting chemicals and early menarche in a population-based cohort of British girls. *Environ Pollut.* 2021;276:116705.
 45. Lee YJ, Jung HW, Kim HY, Choi Y-J, Lee YA. Early-life exposure to per- and poly-fluorinated alkyl substances and growth, adi-

- posity, and puberty in children: a systematic review. *Front. Endocrinol.* 2021;12:683297.
46. Ramsey JT, Li Y, Arao Y, Naidu A, Coons LA, Diaz A, et al. Lavender products associated with Premature thelarche and prepubertal gynecomastia: case reports and endocrine-disrupting chemical activities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:5393-405.
 47. Xing JS, Bai ZM. Is testicular dysgenesis syndrome a genetic, endocrine, or environmental disease, or an unexplained reproductive disorder? *Life Sci.* 2018;194:120-9.
 48. Nelson W, Liu DY, Yang Y, Zhong ZH, Wang YX, Ding YB. In utero exposure to persistent and nonpersistent endocrine-disrupting chemicals and anogenital distance. a systematic review of epidemiological studies. *Biol Reprod.* 2020;102:276-91.
 49. Fisher BG, Thankamony A, Mendiola J, Petry CJ, Frederiksen H, Andersson AM, et al. Maternal serum concentrations of bisphenol A and propyl paraben in early pregnancy are associated with male infant genital development. *Hum Reprod.* 2020;35:913-28.
 50. Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, Toledano MB, Iszatt N, Geneletti S, et al. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. *Environ Health Perspect.* 2009;117:303-7.
 51. Jensen MS, Anand-Ivell R, Nørgaard-Pedersen B, Jönsson BA, Bonde JP, Hougaard DM, et al. Amniotic fluid phthalate levels and male fetal gonad function. *Epidemiology.* 2015;26:91-9.
 52. Qian Y, Shao H, Ying X, Huang W, Hua Y. The endocrine disruption of prenatal phthalate exposure in mother and offspring. *Front Public Health.* 2020;8:366.
 53. Rignell-Hydbom A, Lindh CH, Dillner J, Jonsson BA, Rylander L. A nested case-control study of intrauterine exposure to persistent organochlorine pollutants and the risk of hypospadias. *PLoS One.* 2012;7:e44767.
 54. Tian Y, Liang H, Miao M, Yang F, Ji H, Cao W, et al. Maternal plasma concentrations of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances during pregnancy and anogenital distance in male infants. *Hum Reprod.* 2019;34:1356-68.
 55. Köhrle J, Frädrich C. Thyroid hormone system disrupting chemicals. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;101562.
 56. Zoeller RT. Endocrine disrupting chemicals and thyroid hormone action. *Adv Pharmacol.* 2021;92:401-17.
 57. Kim MJ, Park YJ. Bisphenols and thyroid hormone. *Endocrinol Metab.* 2019;34:340-8.
 58. Gorini F, Bustaffa E, Coi A, Iervasi G, Bianchi F. Bisphenols as environmental triggers of thyroid dysfunction: clues and evidence. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:2654.
 59. Derakhshan A, Philips EM, Ghassabian A, Santos S, Asimakopoulos AG, Kannan K, et al. Association of urinary bisphenols during pregnancy with maternal, cord blood and childhood thyroid function. *Environ Int.* 2021;146:106160.
 60. Huang PC, Kuo PL, Chang WH, Shih SF, Chang WT, Lee CC. Prenatal phthalates exposure and cord thyroid hormones: a birth cohort study in southern Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:4323.
 61. Warner M, Rauch S, Ames J, Mocarelli P, Brambilla P, Signorini S, et al. Prenatal dioxin exposure and thyroid hormone levels in the Seveso second generation study. *Environ Res.* 2020;183:109280.
 62. Preston EV, Webster TF, Claus Henn B, McClean MD, Gennings C, Oken E, et al. Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and maternal and neonatal thyroid function in the Project Viva Cohort: a mixtures approach. *Environ Int.* 2020;139:105728.
 63. Cowell WJ, Sjödin A, Jones R, Wang Y, Wang S, Whyatt RM, et al. Pre- and postnatal polybrominated diphenyl ether concentrations in relation to thyroid parameters measured during early childhood. *Thyroid.* 2019;29:631-41.
 64. Gutiérrez-Torres DS, Barraza-Villarreal A, Hernandez-Cadena L, Escamilla-Núñez C, Romieu I. Prenatal exposure to endocrine disruptors and cardiometabolic risk in preschoolers: a systematic review based on cohort studies. *Ann Glob Health.* 2018;84:239-49.
 65. Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:346-53.
 66. Braun JM, Li N, Arbuckle TE, Dodds L, Massarelli I, Fraser WD, et al. Association between gestational urinary bisphenol A concentrations and adiposity in young children: The MIREC study. *Environ Res.* 2019;172:454-61.
 67. Mustieles V, Casas M, Ferrando-Marco P, Ocón-Hernández O, Reina-Pérez I, Rodríguez-Carrillo A, et al. Bisphenol A and adiposity measures in peripubertal boys from the INMA-Granada cohort. *Environ Res.* 2019;173:443-51.
 68. Robles-Aguilera V, Gálvez-Ontiveros Y, Rodrigo L, Salcedo-Bellido I, Aguilera M, Zafra-Gómez A, et al. Factors associated with exposure to dietary bisphenols in adolescents. *Nutrients.* 2021;13:1553.
 69. Ouyang F, Zhang GH, Du K, Shen L, Ma R, Wang X, et al. Maternal prenatal urinary bisphenol A level and child cardio-metabolic risk factors: A prospective cohort study. *Environ Pollut.* 2020;265:115008.
 70. Akgül S, Sur Ü, Düzçeker Y, Balcı A, Kızılkın MP, Kanbur N, et al. Bisphenol A and phthalate levels in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35:1084-7.
 71. Golestanzadeh M, Riahi R, Kelishadi R. Association of exposure to phthalates with cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26:35670-86.
 72. Berger K, Hyland C, Ames JL, Mora AM, Huen K, Eskenazi B, et al. Prenatal exposure to mixtures of phthalates, parabens, and other phenols and obesity in five-year-olds in the CHAMACOS cohort. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:1796.
 73. Abdullah Soheimi SS, Abdul Rahman A, Abd Latip N, Ibrahim E, Sheikh Abdul Kadir SH. Understanding the impact of perfluorinated compounds on cardiovascular diseases and their risk factors: a meta-analysis study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:8345.
 74. Lauritzen HB, Larose TL, Øien T, Sandanger TM, Odland JØ, van de Bor M, et al. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and child overweight/obesity at 5-year follow-up: a prospective cohort study. *Environ Health.* 2018;17:9.
 75. Predieri B, Iughetti L, Guerranti C, Bruzzi P, Perra G, Focardi SE. High levels of perfluorooctane sulfonate in children at the onset of diabetes. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:234358.
 76. McGlinchey A, Siniöja T, Lamichhane S, Sen P, Bodin J, Siljander H, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances modulates neonatal serum phospholipids, increasing risk of type 1 diabetes. *Environ Int.* 2020;143:105935.
 77. Wang A, Abrahamsson DP, Jiang T, Wang M, Morello-Frosch R, Park JS, et al. Suspect screening, prioritization, and confirmation of environmental chemicals in maternal-newborn pairs from San Francisco. *Environ Sci Technol.* 2021;55:5037-49.



ARTIGO DE REVISÃO

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

Helena Teresinha Mocelin ^{a,b,*}, Gilberto Bueno Fischer ^{a,b,c}, Andrew Bush ^{d,e}

^a Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Departamento de Pediatria, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Hospital da Criança Santo Antônio, Seção de Pneumologia Pediátrica, Porto Alegre, RS, Brasil

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

^d Imperial College London, Faculty of Medicine, National Heart and Lung Institute, Section of Paediatrics, Londres, Reino Unido

^e 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 (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.¹

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

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.³ 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.⁴

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.⁵⁻⁷

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.^{3,8,9}

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.¹⁰⁻¹³

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.¹⁴ 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.^{2,15,16}

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.⁸

Estima-se que 24% das mortes estão associadas a condições ambientais.¹ 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.⁸

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.¹⁶

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.⁴ 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.^{3,4}

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.^{3,4}

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.^{3,4}

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.^{3,4}

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.^{3,4}

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.^{3,4}

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.^{4,17}

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.⁴ 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.⁴

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.^{4,18}

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”.³ 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.³

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.³ 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.^{3,4}

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.¹⁹ Em adultos, o VEF1 baixo está associado a maior morbimortalidade.²⁰ 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.²¹ 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.²² 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.^{7,21,23} 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.⁶

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.²⁴

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.²⁵

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.^{26,27} 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.²⁸
- 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.²⁹
- 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.³⁰ 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.³¹

- Há falha na septação secundária levando a enfisema de início precoce.³² 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.³³

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.³⁴
- Há redução da função das citocinas e do receptor Toll-like associada à exposição pré-natal ao tabaco.³⁵ 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.³⁶

Implicações de longo prazo da exposição pré-natal ao tabaco

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

- 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.¹¹ 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.³⁵ 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.³⁷ 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.³⁷ Acoorte da Tasmânia, que se estende da primeira à sexta década de vida, delineou 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.³⁸ 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.¹³
- 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).³⁹ 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).⁴⁰ 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.⁷ 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.^{5,41} 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.⁴²

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.¹² 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.¹²

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.¹⁵ 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).¹⁵ 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 (SO₂), óxidos de nitrogênio (NOx, NO e NO₂), 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.¹⁵ O dióxido de nitrogênio (NO₂), 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 (SO₂) 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.³⁸

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.^{43,44} 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 NO₂ no terceiro trimestre da gravidez determina a diminuição da função pulmonar na idade escolar.⁴⁵

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.⁴⁶

A redução no aumento da função pulmonar também está ligada à exposição ao NO₂.⁴⁷ Crianças expostas a níveis mais elevados de NO₂ e MP_{2,5} têm cinco vezes mais chances de ter função pulmonar reduzida do que crianças que vivem em áreas com níveis mais baixos.⁴⁸ Outro estudo demonstrou que diminuir o NO₂ e MP_{2,5} ambientais reduz significativamente o risco de redução do crescimento pulmonar.⁴⁹

Material particulado (MP)

Mistura de gotículas ou partículas suspensas no ar, compostas por centenas de substâncias orgânicas ou químicas, como ozônio, óxidos de nitrogênio, SO₂, 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 (MP₁₀), como areia, poeira e pólen, geralmente se depositam na nasofaringe e são menos tóxicas. Partículas finas, menores que 2,5 µm (MP_{2,5}), 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 MP₁₀ está associada à redução da função pulmonar.⁵⁰ Os efeitos podem ser ainda maiores em crianças nascidas prematuramente.⁵¹

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.⁵² 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 MP₁₀ e NO₂.⁵³

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.⁵⁴ 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.⁵⁵ 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.⁵⁶

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, O₃ e SO₂ do tráfego de veículos) têm VEF₁ mais baixo do que aquelas que moram mais longe.⁵⁷ Essa redução do VEF₁ 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, NO₂, MP2,5, MP10) está associada ao risco de desenvolvimento de asma⁵⁸ e a redução da poluição está associada ao aumento do crescimento pulmonar.⁴⁹

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.⁵⁹

Poluentes domésticos e externos, incluindo O₃, CO, NO₂, SO₂, 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.⁶⁰ A exposição à poluição do tráfego contribui com 13% da incidência global de asma em crianças.⁶¹

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.³⁷ Ter asma infantil grave foi o mais forte preditor de DPOC aos 50 anos.⁶² 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.⁶³ 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.⁶⁴

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).^{38,65} 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.⁶⁶

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.³⁷ Evitar essas exposições poderia diminuir a chance de diminuição da função pulmonar na idade adulta.³⁷

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.⁶⁷ 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.^{68,69} Infecções respiratórias graves na infância estão asso-

ciadas à diminuição da função pulmonar e aumento dos sintomas respiratórios em adultos.⁶⁰

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.⁷⁰ Outra meta-análise mostrou uma associação entre EAI e a ocorrência de câncer em adultos, incluindo câncer de pulmão.⁷¹ 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.⁷¹

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.⁴ 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.⁴⁰ Outro estudo demonstrou sinergismo entre superlotação domicílio, tabagismo e infecção respiratória resultando em pior função pulmonar aos 43 anos.⁴⁹ 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.⁴² O efeito em indivíduos mais vulneráveis, como prematuros, pode ter repercussão ainda maior.⁴² 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.⁷² 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.⁵
- Identificar, diagnosticar, monitorar e prevenir a exposição tóxica de crianças e mulheres.¹⁶
- Recomendações para evitar o hábito de fumar, incluindo cigarros eletrônicos e álcool.⁷³
- Melhorar a qualidade do cuidado pré-natal, reduzindo os fatores associados à prematuridade.⁵
- Atuar no diagnóstico e prevenção da asma com ênfase nos fatores modificáveis (ambiente, estilo de vida e comorbidades).^{24,74}
- Agir para prevenir doenças nutricionais e infecções (imunização) que contribuem para problemas pulmonares e risco de DPOC.⁷⁴
- Prevenir experiências adversas na infância.⁷⁰
- 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 prever um maior declínio na função pulmonar e que o efeito no declínio do VEF1 foi tão significativo quanto o efeito do tabagismo.⁵ 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.⁵

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**^{5,16,24,70,73,74} apresenta uma listada 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_{2,5} e NO₂ poderia evitar 6 e 4% de mortes prematuras anualmente, respectivamente.⁸
- 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
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
 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
 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, Wieczek 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.