

HILLEGONDA MARIA DUTILH NOVAES¹NELSON GOUVEIA²ANDRÉA PAULA PENELUPPI DE MEDEIROS³

Mortalidade perinatal e poluição do ar gerada por veículos

Perinatal mortality and traffic-related air pollution

Editorial

A saúde infantil, que tem como principal indicador o coeficiente de mortalidade infantil, constitui-se ainda em um importante problema de saúde pública em escala mundial. Uma das Metas de Desenvolvimento do Milênio (Millennium Development Goals – MDG), estabelecidas pelos países e organizações internacionais, é a redução da mortalidade em menores de cinco anos em dois terços no período de 1990 a 2015. A evolução dessa meta está sendo monitorada por meio de comparações internacionais, com a utilização de metodologias muito complexas de uso de bases de dados e análises estatísticas¹ e, no período entre 1990 e 2010, observou-se uma redução de 12 milhões (1990) para 7,7 milhões (2010) de mortes anuais, sendo 3,1 neonatais, 2,3 pós-neonatais e 2,3 entre 1 a 4 anos. Em torno de 85% desses óbitos ocorrem no Sudeste asiático e África Sub-saariana, e muitos poderiam ser evitados por meio da difusão e acesso a tecnologias muito simples, diferindo do que ocorre nos países de renda média e alta, com predomínio dos óbitos neonatais, de prevenção mais complexa. A tendência para o declínio global parece estar se acentuando nos últimos anos, e em muitos países, incluindo o Brasil, espera-se que a meta seja alcançada².

Com a diminuição das mortes decorrentes de más condições gerais de vida (nutrição, saneamento, acesso a assistência), aumentam proporcionalmente os óbitos neonatais, em particular os precoces, tornando-se também mais importantes os óbitos fetais, compondo as mortes perinatais. O coeficiente de mortalidade perinatal é de definição relativamente recente e foi proposto, entre outros fatores, para neutralizar possíveis diferenças existentes nos serviços de saúde na definição de nascido vivo e nascido morto, e por se considerar que os óbitos fetais e os óbitos neonatais precoces têm fatores associados e etiologias semelhantes. No entanto, poucos países têm dados confiáveis para a mortalidade perinatal, em decorrência das dificuldades na padronização e má qualidade das informações sobre os óbitos fetais, e seu uso como indicador populacional tem sido restrito, mantendo-se a análise em separado dos seus dois componentes³.

Estão em curso iniciativas internacionais de estudo da mortalidade fetal, com propostas para a padronização da mensuração e definição de causa de morte⁴. A sua distribuição mundial é semelhante a dos óbitos neonatais, concentrando-se também nos países pobres; são apontados como principais fatores de risco variáveis reprodutivas maternas (idade e espaçamento interpartal), estado nutricional anterior à gestação, condições médicas durante a

Correspondência:

Hillegonda Maria Dutilh Novaes
Avenida Dr. Arnaldo, 455
CEP: 01246-903 – São Paulo (SP), Brasil
E-mail: hidutilh@usp.br

Recebido

21/9/10

Aceito com modificações

20/10/10

¹ Professora Associada do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

² Professor Associado do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

³ Professora Doutora do Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté – UNITAU – Taubaté (SP), Brasil.

gestação, exposição a substâncias (cigarro, álcool, drogas e toxinas ambientais) e condições de vida desfavoráveis (acesso a serviços, educação, questões culturais), mas há muito a ser pesquisado⁵.

Nos estudos da epidemiologia da mortalidade infantil, e em particular, da mortalidade neonatal, destacam-se como fatores fortemente associados o baixo peso ao nascer e o parto prematuro^{6,7}. O parto prematuro apresentou uma tendência de aumento da prevalência mundial nas últimas décadas, principalmente os partos prematuros tardios (late-preterm)⁸, e as intervenções desenvolvidas para reduzir seu impacto na mortalidade neonatal atuam principalmente na sobrevivência dos prematuros, ainda que com sequelas, e não pela diminuição da prevalência do parto pré-termo. O parto pré-termo espontâneo é considerado uma síndrome desencadeada por múltiplos mecanismos como infecção, inflamação, isquemia ou hemorragia placentária, distensão uterina, estresse e outros processos de mediação imunológica. São identificados na literatura como fatores de risco para essa condição características maternas, estado nutricional, história reprodutiva pregressa, características da gestação, infecção e inflamação, características psicológicas, exposição a riscos e condições genéticas, e apresentam modelos causais complexos e ainda pouco compreendidos⁹.

No Brasil, o cenário geral não se mostra muito diverso das tendências mundiais. Observa-se também redução da mortalidade infantil, principalmente da pós-neonatal, mas também da neonatal, com diminuição das diferenças entre as regiões, aumento da participação entre as causas de morte das causas perinatais, associadas à presença da prematuridade, com tendência para o aumento em todas as regiões¹⁰.

Uma dimensão pouco explorada nos estudos epidemiológicos de saúde reprodutiva é a poluição atmosférica. A poluição do ar, principalmente aquela presente nos grandes centros urbanos, tornou-se um fenômeno preocupante e o seu efeito sobre a saúde da população tem sido investigado em diversos países do mundo. Inúmeras evidências têm indicado que a exposição à poluição atmosférica pode afetar a saúde humana, sendo que esses efeitos são mais expressivos nos subgrupos populacionais mais vulneráveis como os idosos e as crianças. Estudos relatando esse tipo de ação dos poluentes atmosféricos existem desde a primeira metade do século passado, quando episódios severos de alta concentração de poluentes levaram a um aumento expressivo na mortalidade e na morbidade, principalmente por causas respiratórias e cardiovasculares¹¹. Atualmente, há bastante conhecimento acumulado sobre os efeitos maléficos dos diversos poluentes do ar na saúde e estima-se que cerca de 860 mil mortes aconteçam no mundo anualmente devido aos efeitos agudos e crônicos da poluição do ar¹².

Por essa razão, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu padrões de qualidade do ar, ou seja, limites máximos tolerados, a partir dos quais a população exposta sofreria danos à saúde. No Brasil, o Conselho Nacional de Meio Ambiente (Conama) vem adotando esses padrões desde 1990¹³. No entanto, apesar dos avanços obtidos em direção a um ambiente com ar mais limpo, especialmente nos países mais desenvolvidos, estudos vêm apontando que não existem níveis seguros de concentrações de poluentes atmosféricos para a saúde humana, pois mesmo em níveis abaixo dos padrões estabelecidos, continuam os efeitos danosos da poluição sobre a saúde¹¹.

Além dos efeitos no sistema respiratório e cardiovascular, nas últimas duas décadas tem crescido o interesse na área da epidemiologia ambiental, para investigar os possíveis efeitos da poluição do ar na saúde perinatal, incluindo o crescimento fetal, a duração da gestação e a mortalidade. Um conjunto de evidências sumarizadas em revisões de literatura indica que a exposição aos poluentes atmosféricos durante a gestação pode ter alguma ação nociva sobre o desenvolvimento fetal e infantil¹⁴⁻¹⁸. Entretanto, a existência de importantes diferenças metodológicas entre os estudos realizados impede uma apreciação mais detalhada do impacto da exposição aos contaminantes atmosféricos na saúde reprodutiva e dificultam a síntese quantitativa das evidências existentes.

A exposição à poluição do ar durante o período gestacional tem se mostrado associada tanto a eventos mais extremos como o óbito no período perinatal¹⁹, como a outros desfechos importantes da gestação, como baixo peso ao nascer²⁰⁻²³, prematuridade²⁴, retardo do crescimento intrauterino^{25,26} e anomalias congênitas²⁷.

A ação dos poluentes atmosféricos sobre o crescimento intrauterino tem sido bastante estudada²⁸, pois esse parâmetro é indicador sensível aos efeitos gestacionais da exposição à poluição do ar, uma vez que mesmo pequenos efeitos podem ser detectados. De modo geral, os estudos indicam que gestantes mais expostas aos contaminantes atmosféricos têm um risco aumentado para recém-nascido com baixo peso ao nascer (<2.500 g) ou retardo do crescimento intrauterino. Uma meta-análise indicou que um aumento de 10 µg/m³ no material particulado está associado a um aumento de 1,6% (IC 95% = 1,0-2,2%) no risco de baixo peso ao nascer. No mesmo estudo um aumento na exposição materna de 1 mg/m³ de monóxido de carbono (CO) está associado a um aumento no risco de 21% (IC 95% = 7-36%)¹⁴.

No Brasil, estudos realizados em São Paulo e no Rio de Janeiro indicam um menor ganho de peso do recém-nascido em gestantes com maior exposição à poluição do ar^{23,29-31}. Nos dois primeiros estudos investigaram-se todos os nascimentos de mães residentes nesses municípios e constatou-se que a exposição materna à poluição do ar no primeiro trimestre levou a um menor ganho de peso do recém-nascido, enquanto os dois outros estudos observaram aumento

do risco de baixo peso ao nascer relacionado à exposição materna aos poluentes atmosféricos durante o 1º e 3º³⁰, ou 2º e 3º trimestres de gestação. Esses estudos utilizaram dados de contaminação atmosférica fornecidos pelas agências ambientais e dados dos Sistemas de Informação em Saúde do DATASUS (SIM e SINASC), para obtenção dos dados referentes ao recém-nascido, mãe, gestação e parto.

A poluição do ar em São Paulo também tem sido associada diretamente a mortalidade perinatal, com risco aumentado de perdas fetais tardias (28 semanas ou mais de gestação) associado aos níveis ambientais de CO³². Nesse mesmo estudo os níveis de carboxi-hemoglobina no cordão umbilical estavam correlacionados com os níveis de CO presentes no ambiente, confirmando a exposição fetal à poluição atmosférica.

A associação entre poluição do ar, estimada indiretamente a partir do tráfego de veículos próximos à residência materna e a mortalidade perinatal na região Sul do Município de São Paulo, foi analisada em estudo caso-controle¹⁹. Um indicador do volume de tráfego foi calculado para cada residência de casos (óbitos perinatais) e controles (nascidos vivos que sobreviveram pelo menos um mês de vida)¹⁹. As residências maternas foram localizadas numa base cartográfica digital e foi delimitado um raio de cerca de 200 m ao redor delas. Todas as vias contidas nesse raio foram selecionadas (inclusive as vias locais) e as distâncias residência-via foram calculadas mediante técnicas avançadas de geoprocessamento. A partir desse procedimento, e utilizando a contagem média do fluxo de veículos nessas vias, observou-se um aumento no risco de ocorrência de óbito neonatal precoce entre as mães expostas aos maiores volumes de tráfego (OR=2,34; IC95%=0,89-6,18), embora esse resultado não tenha alcançado os níveis tradicionais de significância estatística.

Apesar das evidências descritas, ainda há questões importantes que necessitam ser melhor elucidadas. Por exemplo, a identificação das janelas de exposição mais relevantes durante a gravidez; qual ou quais os contaminantes atmosféricos que estão efetivamente envolvidos nesse processo e por quais mecanismos de ação.

Na apreciação da literatura científica nessa área nota-se grande variabilidade nos resultados de acordo com o período de exposição. Enquanto alguns estudos não especificam o período da gestação mais suscetível aos efeitos da exposição aos poluentes, entre aqueles que utilizaram os trimestres gestacionais como períodos de exposição, alguns encontraram efeitos mais fortes no início da gravidez^{21,23,33}, outros encontraram efeitos mais expressivos e consistentes quando a exposição ocorreu no terceiro trimestre da gestação^{20,34}, enquanto outros sequer conseguiram identificar um determinado período de gravidez no qual a exposição à poluição do ar levaria a desfechos indesejáveis³⁵.

Com relação aos poluentes atmosféricos, todos aqueles tradicionalmente monitorados nos grandes centros urbanos como o monóxido de carbono (CO), dióxido de enxofre (SO²), óxidos de nitrogênio (NO e NO²), ozônio (O³) e o material particulado nas suas várias frações (TSP, PM₁₀ ou PM_{2,5}) já foram descritos como sendo associados com reduções no peso ao nascer e outros efeitos reprodutivos. Entre eles, o CO e o material particulado têm sido os mais consistentemente associados com os diversos desfechos da gravidez. Entretanto, como os níveis dos poluentes atmosféricos são altamente correlacionados, em geral é difícil isolar seus efeitos e identificar aquele responsável pelos efeitos à saúde.

Além da identificação do contaminante atmosférico, outra questão relacionada é a diversidade de métodos utilizados para avaliar a exposição. Muitas investigações têm utilizado a concentração média dos poluentes fornecidos pelas estações de monitoramento existentes nas áreas urbanas e gerenciadas pelas agências ambientais. Em alguns casos, calcula-se uma média de todas as estações para uma determinada região, ou localizam-se os endereços das residências das gestantes e atribui-se a cada uma os valores da estação de monitoramento mais próxima. Ambas as abordagens implicam questões metodológicas complexas. A distribuição das estações nas áreas urbanas geralmente não é densa o suficiente para detectar a heterogeneidade espacial na dispersão dos poluentes emitidos por fontes móveis, o que pode levar a erros de classificação da exposição entre os sujeitos³⁶. Por outro lado, utilizar apenas a estação mais próxima da residência significa assumir que a gestante não se movimenta pela área urbana.

Por esse motivo, diversos estudos têm examinado os efeitos da poluição atmosférica na saúde utilizando uma medida indireta a partir da exposição ao tráfego de veículos³⁷⁻⁴¹. Essa abordagem tem sido empregada em associação ou em substituição à medida direta obtida pela concentração média dos poluentes nas estações de monitoramento. O interesse no emprego da medida indireta em alguns estudos está na possibilidade da estimativa da exposição para um local específico. As emissões de poluentes, oriundas de fonte móvel, resultam em altas concentrações às margens de ruas com grande circulação de veículos, comprometendo a qualidade do ar na região.

Outra abordagem para avaliação da exposição cada vez mais utilizada é o método denominado Land Use Regression (LUR), traduzido como Regressão do Uso do Solo. Esse método prediz concentrações de poluição em um dado local, combinando dados da rede viária ou tráfego veicular com outros fatores que podem influenciar a exposição, como uso do solo, topografia e características populacionais⁴². Contudo, a criação de modelos baseados em regressão envolve testes estatísticos complexos, e a disponibilidade de todos os dados necessários para a criação desses modelos dificulta sua utilização.

Os mecanismos biológicos envolvidos na ocorrência de desfechos indesejáveis da gravidez, devido à exposição à poluição do ar, ainda não estão bem esclarecidos. Sabe-se que a gestação é um período do desenvolvimento humano particularmente suscetível às toxinas presentes na poluição atmosférica devido à alta proliferação celular, ao desenvolvimento dos órgãos e a mudanças no metabolismo fetal⁴³. O baixo peso ao nascer, o retardo do crescimento intrauterino e a prematuridade podem ser causados por fatores maternos, fetais, placentários, ou pela combinação destes. A poluição do ar pode afetar o sistema respiratório materno ou sua saúde de maneira geral e, conseqüentemente, prejudicar o fluxo sanguíneo umbilical e útero-placentário, o transporte transplacentário de glicose e de oxigênio, o total de insulina e seu efeito trófico sobre o feto, todos conhecidos determinantes do crescimento fetal⁴³.

Estudos indicam que a poluição do ar esteja interferindo nas diferenças anatomopatológicas e morfométricas da placenta, bem como na ocorrência do infarto placentário e de vilosite crônica, já que os poluentes podem afetar o transporte de oxigênio e também aumentar a viscosidade sanguínea devido a uma resposta inflamatória decorrente do stress oxidativo⁴⁴. Acredita-se também num efeito tóxico direto sobre o feto, uma vez que a alteração da viscosidade sanguínea prejudica a capacidade do transporte de oxigênio diminuindo o suprimento fetal de oxigênio.

Apesar de medidas de controle da poluição atmosférica terem sido implementadas em muitos países, os seus efeitos sobre a saúde da população continuam e continuarão por muito tempo sendo muito significativos, e há necessidade de se conhecer melhor os seus efeitos sobre grupos especialmente vulneráveis como as gestantes, os fetos e os recém-nascidos, para que medidas possam ser tomadas tanto na perspectiva individual quanto coletiva. Uma das iniciativas promissoras, nesse sentido, seria a inclusão da poluição atmosférica como uma das dimensões nos grandes estudos de saúde reprodutiva na área da pesquisa clínica e epidemiológica, com uma maior participação de pesquisadores das diferentes áreas nos projetos específicos, para que seja potencializado o conhecimento já existente. Esforços nesse sentido estão em curso⁴⁵, mas muito ainda está por ser feito.

Referências

- Murray CJ, Laakso T, Shibuya K, Hill K, Lopez AD. Can we achieve Millenium Development Goal 4? New analysis of country trends and forecasts of under-5 mortality to 2015. *Lancet*. 2007;370(9592):1040-54.
- Rajaratnam JK, Marcus JR, Flaxman AD, Wang H, Levin-Rector A, Dwyer L, et al. Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis of progress towards Millenium Development Goal 4. *Lancet*. 2010;375(9730):1988-2008.
- Almeida MF, Alencar GP, Novaes HMD, Ortiz LP. Sistemas de informação e mortalidade perinatal: conceitos e condições de uso em estudos epidemiológicos. *Rev Bras Epidemiol*. 2006;9(1):56-68.
- Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C; GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10 Suppl 1:S1.
- Lawn JE, Yakoob MY, Haws RA, Soomro T, Darmstadt GL, Bhutta ZA. 3.2 million stillbirths: epidemiology and overview of the evidence review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9 Suppl 1:S2.
- Kramer MS, Barros FC, Demissie K, Liu S, Kiely J, Joseph KS. Does reducing infant mortality depend on preventing low birthweight? An analysis of temporal trends in the Americas. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2005;19(6):445-51.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
- Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010;88(1):31-8.
- Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med*. 2010;362(6):529-35.
- Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Aumento da prematuridade no Brasil: revisão de estudos de base populacional. *Rev Saúde Pública*. 2008;42(5):957-64.
- Gouveia N, Maisonet M. Health effects of air pollution. In: World Health Organization. Air quality guidelines: global updates 2005. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2006.
- Prüss-Üstün A, Bonjour S, Corvalán C. The impact of the environment on health by country: a meta-synthesis. *Environ Health*. 2008;7:7.
- Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB). Relatório da qualidade do ar no estado de São Paulo 2009. São Paulo: Cetesb; 2010.
- Lacasaña M, Esplugues A, Ballester F. Exposure to ambient air pollution and prenatal and early childhood health effects. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(2):183-99.
- 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(1):36-45.
- 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(1):106-15.

17. Srám RJ, Binková B, Dejmek J, Bobak M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature. *Environ Health Perspect.* 2005;13(4):375-82.
18. Tong S, Colditz P. Air pollution and sudden infant death syndrome: a literature review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004;18(5):327-35.
19. Medeiros AP, Gouveia N, Machado RPP, Souza MR, Alencar GP, Novaes HMD, et al. Traffic-related air pollution and perinatal mortality: a case-control study. *Environ Health Perspect.* 2009;117(1):127-32.
20. Wang X, Ding h, Ryan I, xu x. Association between air pollution and low birth weight: a community-based study. *Environ Health Perspect.* 1997;105(5):514-20.
21. Ha EH, Hong YC, Lee BE, Woo BH, Schwartz J, Christiani DC. Is air pollution a risk factor for low birth weight in Seoul? *Epidemiology.* 2001;12(6):643-8.
22. Maisonet M, Bush TJ, Correa A, Jaakkola JJ. Relation between ambient air pollution and low birth weight in the Northeastern United States. *Environ Health Perspect.* 2001;109 Suppl 3:351-6.
23. Gouveia N, Bremer SA, Novaes HM. Association between ambient air pollution and birth weight in São Paulo, Brazil. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58(1):11-7.
24. Wu J, Ren C, Delfino RJ, Chung J, Wilhelm M, Ritz B. Association between local traffic-generated air pollution and preeclampsia and preterm delivery in the South coast air basin of California. *Environ Health Perspect.* 2009;117(11):1773-9.
25. Dejmek J, Selevan SG, Benes I, Solanský I, Srám RJ. Fetal growth and maternal exposure to particulate matter during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 1999;107(6):475-80.
26. Dejmek J, Solansky I, Benes I, Leníček J, Srám RJ. The impact of polycyclic aromatic hydrocarbons and fine particles on pregnancy outcome. *Environ Health Perspect.* 2000;108(12):1159-64.
27. Ritz B, Yu F, Fruin S, Chapa G, Shaw GM, Harris JA. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol.* 2002;155(1):17-25.
28. Morello-Frosch R, Jesdale BM, Sadd JL, Pastor M. Ambient air pollution exposure and full-term birth weight in California. *Environ Health.* 2010;9:44.
29. Medeiros A, Gouveia N. Relação entre baixo peso ao nascer e a poluição do ar no município de São Paulo. *Rev Saúde Pública.* 2005;39(6):965-72.
30. Junger WL, Ponce de Leon A. Poluição do ar e baixo peso ao nascer no Município do Rio de Janeiro, Brasil, 2002. *Cad Saúde Pública.* 2007;23 Supl 4:S588-S598.
31. Reis MM. Poluição atmosférica e efeitos adversos na gravidez em um município industrializado no estado do Rio de Janeiro [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.
32. Pereira LA, Loomis D, Conceição GM, Braga AL, Arcas RM, Kishi HS, et al. Association between air pollution and intrauterine mortality in São Paulo, Brazil. *Environ Health Perspect.* 1998;106(6):325-9.
33. Yang CY, Tseng YT, Chang CC. Effects of air pollution on birth weight among children born between 1995 and 1997 in Kaohsiung, Taiwan. *J Toxicol Environ Health.* 2003;66(9):807-16.
34. Ritz B, Yu F. The effect of ambient carbon monoxide on low birth weight among children born in Southern California between 1989 and 1993. *Environ Health Perspect.* 1999;107(1):17-25.
35. Bobak M, Leon DA. Pregnancy outcomes and outdoor air pollution: an ecological study in districts of the Czech Republic 1986-8. *Occup Environ Med.* 1999;56(8):539-43.
36. Zhu Y, Hinds WC, Kim S, Sioutas C. Concentration and size distribution of ultrafine particles near a major highway. *J Air Waste Manag Assoc.* 2002;52(9):1032-42.
37. Pearson RL, Wachtel H, Ebi KL. Distance-weighted traffic density in proximity to a home is a risk factor for leukemia and other childhood cancers. *J Air Waste Manag Assoc.* 2000;50(2):175-80.
38. Langholz B, Ebi KL, Thomas DC, Peters JM, London SJ. Traffic density and the risk of childhood leukemia in a Los Angeles case-control study. *Ann Epidemiol.* 2002;12(7):482-7.
39. Wilhelm M, Ritz B. Residential proximity to traffic and adverse birth outcomes in Los Angeles county, California, 1994-1996. *Environ Health Perspect.* 2003;111(2):207-16.
40. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Hertz A. Residential exposure to traffic in California and childhood cancer. *Epidemiology.* 2004;15(1):6-12.
41. Zmirou D, Gauvin S, Pin I, Momas I, Sahraoui F, Just J, Le Moulec Y, Brémont F, Cassadou S, Reungoat P, Albertini M, Lauvergne N, Labbé A; Vesta Investigators. Traffic related air pollution and incidence of childhood asthma: results of the Vesta case-control study. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58(1):18-23.
42. Su JG, Jerrett M, Beckerman B, Wilhelm M, Ghosh JK, Ritz B. Predicting traffic-related air pollution in Los Angeles using a distance decay regression selection strategy. *Environ Res.* 2009;109(6):657-70.
43. Ritz B, Wilhelm M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: methodologic issues in an emerging field. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102(2):182-90.
44. 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(11):1636-42.
45. Woodruff TJ, Parker JD, Adams K, Bell ML, Gehring U, Glinaiua S, et al. International Collaboration on Air Pollution and Pregnancy (ICAPPO). *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7(6):2638-52.