



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 cardiopulmonares 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, Magan 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, Dejmeck 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.