



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 *Kondoa* 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-

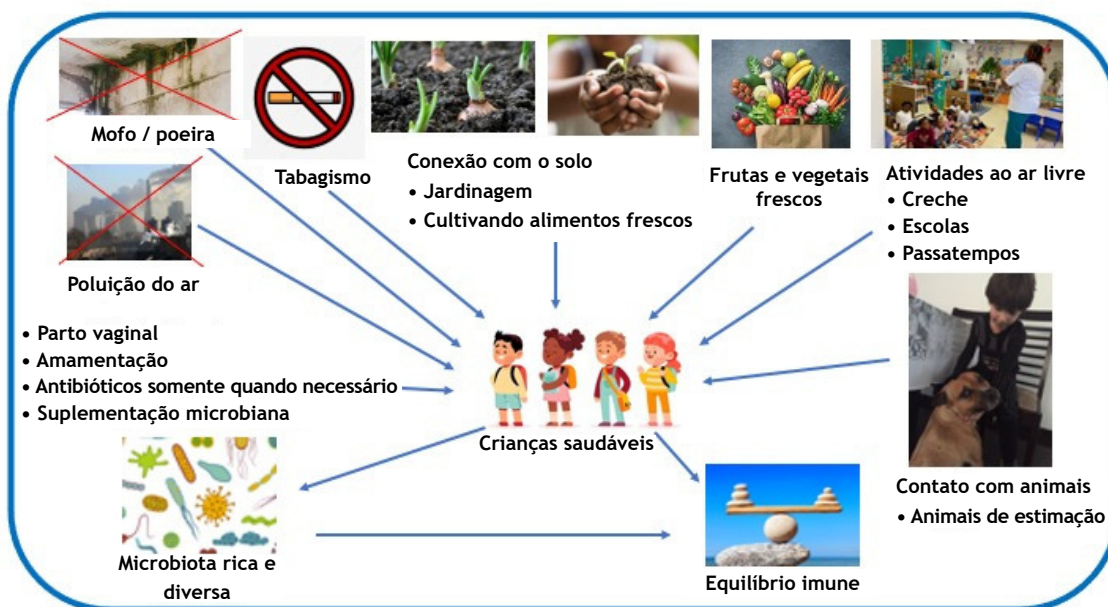


Figura 1 Interação entre o meio ambiente interno e o externo, microbioma e saúde. Meio ambiente biodiverso e estilo de vida. (Modificada de Haahtela et al.⁴³).

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 Pijters WA, 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, Ganal-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.