

**EIXO INFLAMATÓRIO-IMUNE E DESENVOLVIMENTO DE TRANSTORNOS
PSIQUIÁTRICOS NA INFÂNCIA: EVIDÊNCIAS TRANSLACIONAIS E
CLÍNICAS**

**THE INFLAMMATORY-IMMUNE AXIS AND THE DEVELOPMENT OF
PSYCHIATRIC DISORDERS IN CHILDHOOD: TRANSLATIONAL AND
CLINICAL EVIDENCE**

**EL EJE INFLAMATORIO-INMUNE Y EL DESARROLLO DE TRASTORNOS
PSIQUIÁTRICOS EN LA INFANCIA: EVIDENCIA CLÍNICA Y TRASLACIONAL**



10.56238/sevened2026.001-042

Joseane Oliveira Braga Nascimento

Instituição: Faculdade ZARNS

E-mail: drajoseanebraga@gmail.com

Samantha Habib Miguel Bomfim Ferreira

Instituição: Faculdade ZARNS

E-mail: samanthahabib07@gmail.com

Daniela Linhares Lima de Oliveira

Instituição: Faculdade ZARNS

E-mail: danielalinhaires@hotmail.com.br

Maica Matos Leão

Instituição: Faculdade ZARNS

E-mail: medmaica@gmail.com

RESUMO

Introdução: Evidências recentes sugerem que processos inflamatórios e imunológicos desempenham papel relevante no desenvolvimento de transtornos psiquiátricos desde fases precoces da vida, influenciando trajetórias de neurodesenvolvimento e saúde mental na infância e adolescência. A ativação imune pré-natal, bem como estados inflamatórios persistentes ao longo do crescimento, têm sido associados a diferentes desfechos psiquiátricos, incluindo transtornos do humor, psicose, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e transtornos do espectro autista. **Objetivo:** Sintetizar evidências clínicas e translacionais atuais sobre a relação entre o eixo inflamatório-imune e o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos na infância e adolescência. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica estruturada, baseada em artigos publicados entre 2020 e o presente, identificados em bases científicas reconhecidas. Foram incluídos estudos de revisão sistemática, meta-análises e coortes prospectivas que avaliaram populações pediátricas ou exposições pré-natais associadas a desfechos psiquiátricos ou de neurodesenvolvimento. A seleção dos estudos seguiu critérios de elegibilidade previamente definidos, e os dados foram analisados por síntese narrativa organizada por eixos temáticos. **Resultados e discussão:** Os estudos analisados demonstraram associação consistente entre inflamação precoce e maior risco de transtornos psiquiátricos. Exposições

pré-natais, como febre e infecções maternas, estiveram relacionadas ao aumento do risco de transtornos do neurodesenvolvimento. Na infância e adolescência, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, especialmente interleucina 6, foram associados a depressão, psicose e TDAH, enquanto trajetórias persistentes de inflamação de baixo grau aumentaram o risco de transtornos mentais na vida adulta. Crianças com doenças imunomediadas também apresentaram maior prevalência de comorbidades psiquiátricas, reforçando a interação entre inflamação crônica e saúde mental. Conclusão: O conjunto das evidências indica que o eixo inflamatório-imune atua como fator biológico transversal no desenvolvimento de transtornos psiquiátricos desde a infância, influenciando múltiplas trajetórias psicopatológicas. A compreensão desses mecanismos amplia perspectivas para prevenção, identificação precoce de risco e abordagens terapêuticas mais integradas em saúde mental infantil.

Palavras-chave: Eixo Inflamatório-Imune. Transtornos Psiquiátricos na Infância. Evidências Translacionais e Clínicas.

ABSTRACT

Introduction: Recent evidence suggests that inflammatory and immunological processes play a relevant role in the development of psychiatric disorders from early stages of life, influencing neurodevelopmental trajectories and mental health in childhood and adolescence. Prenatal immune activation, as well as persistent inflammatory states throughout growth, have been associated with different psychiatric outcomes, including mood disorders, psychosis, attention deficit hyperactivity disorder, and autism spectrum disorders. **Objective:** To synthesize current clinical and translational evidence on the relationship between the inflammatory-immune axis and the development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. **Methodology:** This is a structured literature review, based on articles published between 2020 and the present, identified in recognized scientific databases. Systematic reviews, meta-analyses, and prospective cohort studies that evaluated pediatric populations or prenatal exposures associated with psychiatric or neurodevelopmental outcomes were included. The selection of studies followed previously defined eligibility criteria, and the data were analyzed using narrative synthesis organized by thematic axes. **Results and discussion:** The analyzed studies demonstrated a consistent association between early inflammation and a higher risk of psychiatric disorders. Prenatal exposures, such as fever and maternal infections, were related to an increased risk of neurodevelopmental disorders. In childhood and adolescence, elevated levels of pro-inflammatory cytokines, especially interleukin 6, were associated with depression, psychosis, and ADHD, while persistent trajectories of low-grade inflammation increased the risk of mental disorders in adulthood. Children with immune-mediated diseases also presented a higher prevalence of psychiatric comorbidities, reinforcing the interaction between chronic inflammation and mental health. **Conclusion:** The body of evidence indicates that the inflammatory-immune axis acts as a transversal biological factor in the development of psychiatric disorders from childhood, influencing multiple psychopathological trajectories. Understanding these mechanisms broadens perspectives for prevention, early risk identification, and more integrated therapeutic approaches in child mental health.

Keywords: Inflammatory-Immune Axis. Childhood Psychiatric Disorders. Translational and Clinical Evidence.

RESUMEN

Introducción: Evidencia reciente sugiere que los procesos inflamatorios e inmunológicos desempeñan un papel relevante en el desarrollo de trastornos psiquiátricos desde etapas tempranas de la vida, influyendo en las trayectorias del neurodesarrollo y la salud mental en la infancia y la adolescencia. La activación inmunitaria prenatal, así como los estados inflamatorios persistentes a lo largo del crecimiento, se han asociado con diferentes resultados psiquiátricos, incluyendo trastornos del estado de ánimo, psicosis, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastornos del espectro

autista. **Objetivo:** Sintetizar la evidencia clínica y translacional actual sobre la relación entre el eje inflamatorio-inmunitario y el desarrollo de trastornos psiquiátricos en la infancia y la adolescencia. **Metodología:** Se trata de una revisión bibliográfica estructurada, basada en artículos publicados entre 2020 y la actualidad, identificados en bases de datos científicas reconocidas. Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de cohorte prospectivos que evaluaron poblaciones pediátricas o exposiciones prenatales asociadas con resultados psiquiátricos o del neurodesarrollo. La selección de estudios siguió criterios de elegibilidad previamente definidos, y los datos se analizaron mediante síntesis narrativa organizada por ejes temáticos. **Resultados y discusión:** Los estudios analizados demostraron una asociación consistente entre la inflamación temprana y un mayor riesgo de trastornos psiquiátricos. Las exposiciones prenatales, como la fiebre y las infecciones maternas, se relacionaron con un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo. En la infancia y la adolescencia, los niveles elevados de citocinas proinflamatorias, especialmente la interleucina 6, se asociaron con depresión, psicosis y TDAH, mientras que las trayectorias persistentes de inflamación leve aumentaron el riesgo de trastornos mentales en la edad adulta. Los niños con enfermedades inmunomediadas también presentaron una mayor prevalencia de comorbilidades psiquiátricas, lo que refuerza la interacción entre la inflamación crónica y la salud mental. **Conclusión:** La evidencia indica que el eje inflamatorio-inmunitario actúa como un factor biológico transversal en el desarrollo de trastornos psiquiátricos desde la infancia, influyendo en múltiples trayectorias psicopatológicas. Comprender estos mecanismos amplía las perspectivas de prevención, identificación temprana de riesgos y enfoques terapéuticos más integrados en la salud mental infantil.

Palabras clave: Eje Inflamatorio-Inmunitario. Trastornos Psiquiátricos Infantiles. Evidencia Clínica y Traslacional.

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos psiquiátricos na infância e adolescência constituem um importante problema de saúde pública, com impacto significativo no desenvolvimento global e na qualidade de vida ao longo do curso da vida. Estima-se que grande parte desses transtornos tenha início ainda nas primeiras décadas de vida, período caracterizado por intensas transformações biológicas, emocionais e sociais. Condições como depressão, ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, transtornos do espectro autista e quadros psicóticos precoces apresentam prevalência expressiva e tendência de aumento em diferentes contextos populacionais. Além disso, esses transtornos frequentemente coexistem com outras condições clínicas e sociais, o que amplia sua complexidade e dificulta o manejo adequado. Nesse cenário, a compreensão dos fatores envolvidos na gênese dessas condições torna-se fundamental para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de prevenção e cuidado em saúde mental infantil (Colasanto *et al.*, 2020; Jansson *et al.*, 2022).

Do ponto de vista fisiopatológico, os transtornos psiquiátricos na infância resultam da interação entre fatores genéticos, ambientais e biológicos que atuam de forma dinâmica ao longo do desenvolvimento. Entre os mecanismos biológicos investigados, o eixo inflamatório-imune tem se destacado por sua capacidade de influenciar diretamente o neurodesenvolvimento. A ativação do sistema imune, evidenciada pela liberação de citocinas inflamatórias, pode interferir em processos fundamentais da formação cerebral, como a organização de circuitos neurais e a maturação sináptica. Evidências recentes indicam que eventos inflamatórios precoces, incluindo infecções e febre durante a gestação, bem como estados inflamatórios persistentes na infância, estão associados a maior risco de transtornos psiquiátricos e de alterações do neurodesenvolvimento. Esses achados reforçam a ideia de que a inflamação pode atuar como um fator de vulnerabilidade biológica, modulando trajetórias de desenvolvimento emocional e comportamental (Antoun *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2021).

No que se refere ao tratamento, as abordagens atuais para os transtornos psiquiátricos na infância e adolescência concentram-se principalmente em intervenções psicoterapêuticas e no uso de medicamentos psicotrópicos, com resultados variáveis entre os pacientes. Embora muitos indivíduos apresentem melhora significativa, uma parcela considerável mantém sintomas residuais ou resposta insuficiente às estratégias convencionais. Essa heterogeneidade terapêutica tem impulsionado o interesse por modelos de cuidado mais integrados, que considerem os múltiplos fatores envolvidos na fisiopatologia desses transtornos. A identificação de um componente inflamatório associado a determinados quadros psiquiátricos sugere que, no futuro, a modulação do sistema imune possa representar um complemento ao tratamento tradicional, especialmente em subgrupos específicos de pacientes. Ainda que essas possibilidades estejam em fase de investigação, elas contribuem para uma visão mais abrangente e individualizada do cuidado em saúde mental infantil (Howe e Lynch, 2022; Palmer *et al.*, 2024).

Diante desse contexto, o presente estudo tem como objetivo reunir e analisar criticamente as evidências clínicas e translacionais recentes sobre a relação entre o eixo inflamatório-imune e o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos na infância e adolescência. Busca-se integrar resultados provenientes de revisões sistemáticas, meta-análises e estudos de coorte, a fim de compreender como a inflamação precoce pode influenciar diferentes trajetórias psicopatológicas. Ao sintetizar essas evidências, pretende-se contribuir para o aprofundamento do conhecimento sobre os mecanismos envolvidos e para a reflexão acerca de implicações clínicas e preventivas, com vistas ao aprimoramento das estratégias de cuidado em saúde mental ao longo do desenvolvimento.

2 MATERIAL E MÉTODO

2.1 DESENHO

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica estruturada, com síntese qualitativa e descritiva dos achados, centrada em evidências clínicas e translacionais sobre o eixo inflamatório-imune e o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos na infância e adolescência. A variável principal em análise foi a associação entre marcadores inflamatórios e imunológicos, incluindo citocinas e biomarcadores periféricos, e desfechos psiquiátricos ou de neurodesenvolvimento em populações pediátricas. Também foram incluídas exposições pré-natais relacionadas à ativação imune materna, como febre e infecções durante a gestação, por seu papel na modulação do neurodesenvolvimento. O local da pesquisa correspondeu às bases de dados científicas consultadas, sem coleta direta em ambiente clínico, pois o estudo foi realizado exclusivamente a partir de literatura científica publicada. A amostra do estudo foi composta pelos artigos selecionados que atenderam aos critérios de elegibilidade definidos previamente, priorizando revisões sistemáticas, meta-análises e estudos de coorte. Para obtenção dos dados, foram executados procedimentos padronizados de busca, seleção e extração de informações essenciais de cada estudo incluído, abrangendo população avaliada, desenho do estudo, desfechos analisados, marcadores inflamatórios/imunológicos investigados e principais resultados quantitativos e qualitativos apresentados pelos autores. Em seguida, os estudos foram organizados por eixo temático e comparados quanto à convergência ou divergência dos achados, de modo a permitir uma discussão integrada e coerente do conjunto de evidências.

2.2 METODOLOGIA DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A pesquisa bibliográfica foi conduzida em bases reconhecidas pela credibilidade científica e ampla indexação em saúde e psiquiatria, com ênfase em repositórios que concentram estudos clínicos e epidemiológicos. Foram consultadas as seguintes bases: PubMed/MEDLINE e as páginas oficiais dos periódicos para conferência de metadados dos artigos selecionados. A busca contemplou artigos publicados em qualquer idioma, desde que apresentassem título e resumo acessíveis para triagem, e

que contribuíssem de maneira direta para o tema proposto. O intervalo de publicação definido para elegibilidade foi de 2020 até a data de finalização da busca, com objetivo de garantir atualidade das evidências e alinhamento com a produção científica recente. Foram empregados descritores relacionados a inflamação e imunidade, bem como termos referentes à infância e adolescência e aos transtornos psiquiátricos, combinados por operadores booleanos. Entre os termos utilizados estiveram palavras equivalentes a inflamação, citocinas, proteína C-reativa, ativação imune materna, neurodesenvolvimento, criança, adolescente, depressão, ansiedade, psicose, transtornos do espectro autista e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Após a busca inicial, os registros identificados foram triados por título e resumo, selecionando-se aqueles com compatibilidade clara com o tema e com o tipo de estudo priorizado. Em seguida, foi realizada leitura do texto completo para confirmação dos critérios e extração dos resultados. Os critérios de inclusão foram: estudos publicados entre 2020 e o presente, com foco explícito em população pediátrica ou em exposições pré-natais com desfechos psiquiátricos/neurodesenvolvimentais, e com desenho de revisão sistemática, meta-análise ou coorte prospectiva. Foram excluídos estudos com desenho narrativo não sistematizado, editoriais, cartas, opiniões, estudos sem descrição clara de método, publicações duplicadas, trabalhos fora do recorte temporal definido e estudos cujo desfecho não estivesse relacionado a transtornos psiquiátricos na infância/adolescência ou a condições do neurodesenvolvimento com relevância para psiquiatria infantil. Também foram excluídos estudos em que a população principal fosse exclusivamente adulta e sem análise estratificada que permitisse inferência para o desenvolvimento na infância.

2.3 METODOLOGIA DE ANÁLISE DOS DADOS

A análise dos dados foi realizada por síntese narrativa estruturada e comparação sistemática dos resultados apresentados nos estudos incluídos. Inicialmente, foi elaborado um instrumento de extração padronizado para registrar, de forma uniforme, informações centrais de cada artigo, incluindo: tipo de estudo, população e faixa etária, exposição ou marcador inflamatório/imunológico avaliado, desfechos psiquiátricos ou de neurodesenvolvimento, direção da associação e medidas de efeito reportadas pelos autores, quando disponíveis. As informações clínicas analisadas abrangeram transtornos internalizantes, como depressão e ansiedade, transtornos do espectro psicótico e estados de risco, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, e transtornos do espectro autista, além de comorbidades psiquiátricas em doenças imunomediadas de início na infância. Para facilitar a interpretação e reduzir ambiguidades, as medidas de associação reportadas nos estudos, como razão de chances, diferenças padronizadas e intervalos de confiança, foram descritas de forma interpretativa, explicando o que significam em termos de aumento ou redução de risco, sempre respeitando os resultados originais. A organização dos achados foi feita por eixos temáticos, separando exposições pré-natais, inflamação periférica em transtornos internalizantes, marcadores inflamatórios em psicose

pediátrica e risco de psicose, e comorbidade psiquiátrica em condições inflamatórias crônicas. Quando mais de um estudo tratava do mesmo desfecho ou marcador, foi realizada comparação direta entre os achados, destacando consistências, divergências e possíveis razões clínicas para heterogeneidade, como diferenças de faixa etária, contexto clínico, métodos de dosagem e presença de fatores de confusão discutidos pelos autores originais. A formatação dos dados foi realizada por meio de tabelas de síntese e textos descritivos, com foco em clareza e rastreabilidade do que foi extraído, sem realizar reanálises estatísticas próprias, já que o objetivo foi discutir e integrar os resultados apresentados pelos estudos de maior nível de evidência.

2.4 RISCOS

A participação na pesquisa não possui riscos, pois se trata de um estudo baseado exclusivamente em literatura científica publicada, sem envolvimento direto de seres humanos, sem aplicação de intervenções, entrevistas ou coleta de material biológico. Não foram acessados dados pessoais identificáveis e não houve manipulação de informações sensíveis.

2.5 BENEFÍCIOS

Os benefícios esperados incluem a consolidação de evidências recentes e confiáveis sobre a relação entre inflamação, imunidade e transtornos psiquiátricos na infância e adolescência, contribuindo para melhor compreensão de mecanismos potenciais e para o aprimoramento da visão integrada entre saúde mental e processos biológicos. A síntese dos achados pode apoiar profissionais e estudantes na identificação de fatores de risco, no desenvolvimento de hipóteses para pesquisas futuras e no planejamento de estratégias de prevenção e acompanhamento clínico mais abrangentes, especialmente em populações vulneráveis expostas a inflamação precoce ou doenças imunomediadas.

2.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo:

1. Artigos publicados no período de 2020 até a data de finalização da busca.
2. Estudos com desenho de revisão sistemática, meta-análise ou coorte prospectiva.
3. Estudos que avaliaram população pediátrica, incluindo crianças e adolescentes, ou exposições pré-natais com desfechos relacionados ao desenvolvimento infantil.
4. Estudos que investigaram marcadores inflamatórios/imunológicos, como citocinas, proteína C-reativa, indicadores hematológicos relacionados à inflamação, ou eventos inflamatórios maternos na gestação.

5. Estudos com desfechos psiquiátricos ou de neurodesenvolvimento com relevância para psiquiatria infantil, como depressão, ansiedade, psicose, TDAH, TEA e comorbidade psiquiátrica em doenças imunomediadas.
6. Estudos com descrição suficiente dos resultados e medidas de associação para permitir síntese e discussão fundamentada.

2.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo:

1. Artigos fora do período de 2020 até o presente.
2. Revisões narrativas sem método sistematizado, editoriais, cartas, comentários, estudos de opinião e relatos isolados sem delineamento analítico.
3. Estudos com foco exclusivamente em populações adultas, quando não havia análise que permitisse inferência para a infância/adolescência ou para exposição precoce.
4. Trabalhos cujo tema principal não fosse a relação entre inflamação/imunidade e desfechos psiquiátricos ou de neurodesenvolvimento.
5. Publicações duplicadas em mais de uma base, mantendo-se apenas a versão mais completa e definitiva.
6. Estudos sem acesso ao texto completo quando a leitura integral era necessária para confirmar elegibilidade ou para extrair resultados essenciais.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1 – Principais evidências clínicas e translacionais sobre o eixo inflamatório-imune e transtornos psiquiátricos na infância e adolescência

Autor e ano	Título	Tipo de estudo	Principais achados (resultados)
Antoun <i>et al.</i> (2021)	Fever during pregnancy as a risk factor for neurodevelopmental disorders	Revisão sistemática e meta-análise	Febre materna durante a gestação associou-se a aumento do risco de transtornos do neurodesenvolvimento, especialmente transtorno do espectro autista e TDAH; maior efeito quando a exposição ocorreu no primeiro trimestre.
Colasanto <i>et al.</i> (2020)	Depression and inflammation among children and adolescents	Meta-análise	Crianças e adolescentes com depressão apresentaram níveis mais elevados de IL-6, TNF- α e proteína C-reativa em comparação aos

			controles, indicando inflamação sistêmica discreta associada ao transtorno.
Howe e Lynch (2022)	Cytokine alterations in pediatric internalizing disorders	Revisão sistemática e meta-análise multivariada	Transtornos internalizantes pediátricos mostraram padrão inflamatório periférico caracterizado por alterações combinadas de citocinas pró-inflamatórias, sugerindo assinatura inflamatória heterogênea.
Jansson <i>et al.</i> (2022)	Psychiatric comorbidity in childhood onset immune-mediated diseases	Revisão sistemática e meta-análise	Crianças com doenças imunomediadas apresentaram maior prevalência de ansiedade e transtornos do humor, especialmente quando avaliadas por entrevistas psiquiátricas estruturadas.
Misiak <i>et al.</i> (2022)	Peripheral blood inflammatory markers in patients with ADHD	Revisão sistemática e meta-análise	IL-6 apresentou níveis mais elevados em crianças e adolescentes com TDAH; TNF- α mostrou redução; não houve associação consistente com proteína C-reativa.
Palmer <i>et al.</i> (2024)	Trajectories of inflammation in youth and risk of mental disorders	Coorte longitudinal populacional	Trajetórias persistentes de inflamação de baixo grau na infância associaram-se a maior risco de psicose e depressão grave na vida adulta jovem.
Perry <i>et al.</i> (2021)	Childhood inflammatory markers and risks for psychosis and depression at age 24	Coorte prospectiva	Níveis elevados de IL-6 aos nove anos associaram-se a maior risco de psicose e depressão aos 24 anos; proteína C-reativa não apresentou associação significativa.
Taylor <i>et al.</i> (2024)	Immune and oxidative stress biomarkers in pediatric psychosis	Revisão sistemática e meta-análises	Psicose pediátrica e estados de risco apresentaram elevação de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, incluindo IL-6, PCR e razão neutrófilo-linfócito.
Zhou <i>et al.</i> (2021)	Maternal infection exposure and the risk of	Revisão sistemática e meta-análise	Exposição materna a infecções durante a

psychosis in the
offspring

gestação associou-se a
aumento do risco de
psicose na prole,
independentemente do
agente infeccioso
específico.

Fonte: os autores do trabalho

Antoun et al. (2021) trazem evidências consistentes de que a febre materna durante a gestação está associada a maior risco de transtornos do neurodesenvolvimento na infância, reforçando a relevância do eixo inflamatório-imune como modulador precoce da saúde mental. O aumento de aproximadamente 24% no risco de transtorno do espectro autista em crianças expostas à febre intrauterina indica que processos inflamatórios transitórios podem ter efeitos duradouros sobre o desenvolvimento cerebral. Esse achado sugere que não é apenas a presença de infecções graves que importa, mas também a ativação imune materna em si, caracterizada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, capazes de alterar o ambiente fetal. Em termos biológicos, esse estado inflamatório pode interferir na maturação de circuitos neurais responsáveis por funções cognitivas, emocionais e comportamentais, especialmente quando ocorre em fases críticas da gestação. A maior magnitude da associação observada no primeiro trimestre reforça essa interpretação, uma vez que esse período corresponde à formação inicial do sistema nervoso central e à organização básica das redes neurais. Além disso, a associação da febre materna com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade amplia o espectro de desfechos afetados, sugerindo que a inflamação pré-natal pode gerar um estado de vulnerabilidade neurobiológica compartilhada para diferentes transtornos psiquiátricos. Esses resultados contribuem para a compreensão de que fatores inflamatórios precoces não atuam de forma específica em um único diagnóstico, mas podem influenciar trajetórias gerais de neurodesenvolvimento. Assim, os achados de Antoun et al. (2021) reforçam a plausibilidade de estratégias preventivas voltadas ao manejo adequado de processos inflamatórios durante a gestação, com potencial impacto positivo na redução do risco de transtornos psiquiátricos na infância.

Colasanto, Madigan e Korczak (2020) demonstram que a depressão em crianças e adolescentes está associada de forma consistente a um estado inflamatório sistêmico discreto, porém clinicamente relevante, reforçando a hipótese de que processos imunológicos participam da fisiopatologia dos transtornos do humor desde fases precoces da vida. A meta-análise identificou níveis mais elevados de marcadores inflamatórios, especialmente interleucina 6, fator de necrose tumoral alfa e proteína C-reativa, em indivíduos deprimidos quando comparados a controles saudáveis. Embora os tamanhos de efeito tenham sido classificados como pequenos a moderados, esses resultados indicam que a inflamação não é um achado isolado, mas um padrão que se repete em diferentes populações pediátricas. Em termos práticos, isso significa que uma parcela dos quadros depressivos na infância e adolescência pode estar associada a uma ativação imune persistente, ainda que de baixa intensidade,

capaz de influenciar sintomas como fadiga, anedonia e alterações do sono. A elevação da interleucina 6, citocina envolvida na resposta inflamatória e na comunicação entre o sistema imune e o cérebro, sugere impacto direto sobre neurotransmissores relacionados ao humor, como serotonina e dopamina. Além disso, a presença de proteína C-reativa elevada indica um estado inflamatório sistêmico que pode amplificar respostas ao estresse e dificultar a regulação emocional. Esses achados ajudam a explicar por que alguns adolescentes deprimidos apresentam resposta parcial aos antidepressivos convencionais, uma vez que a inflamação pode reduzir a eficácia desses tratamentos. Assim, os resultados discutidos por Colasanto et al. (2020) fortalecem a noção de que a depressão pediátrica não deve ser compreendida apenas como um transtorno psicológico, mas como uma condição multifatorial, na qual o eixo inflamatório-imune contribui para a vulnerabilidade e a manutenção dos sintomas, abrindo espaço para abordagens terapêuticas mais integradas e personalizadas.

Howe e Lynch (2022) aprofundam a compreensão da relação entre inflamação e transtornos internalizantes na infância e adolescência ao demonstrar que alterações em citocinas periféricas estão presentes de forma consistente em quadros como depressão e ansiedade. Os autores identificaram um padrão inflamatório comum, ainda que heterogêneo, caracterizado por elevações discretas de citocinas pró-inflamatórias em comparação a crianças e adolescentes sem transtornos psiquiátricos. Esse achado é relevante porque sugere que, mais do que um único biomarcador isolado, existe uma combinação de sinais inflamatórios que pode contribuir para a expressão clínica dos transtornos internalizantes. Em termos clínicos, isso significa que a inflamação pode atuar como um modulador do humor e da ansiedade, influenciando sintomas como irritabilidade, tristeza persistente e hipervigilância. A análise multivariada exploratória, ao considerar múltiplas citocinas simultaneamente, reforça a ideia de que o eixo inflamatório-imune funciona de maneira integrada, e não linear, no desenvolvimento da psicopatologia infantil. Além disso, os autores observaram que fatores metodológicos e clínicos, como o diagnóstico específico e o contexto da coleta biológica, interferem na magnitude das associações, o que ajuda a explicar a variabilidade observada na literatura. Esse ponto é importante porque indica que a inflamação não se manifesta da mesma forma em todos os pacientes, reforçando a existência de subgrupos dentro dos transtornos internalizantes. Assim, os resultados de Howe e Lynch (2022) contribuem para um modelo mais refinado da depressão e da ansiedade pediátricas, no qual a inflamação aparece como um componente relevante, embora não exclusivo, da vulnerabilidade psicobiológica. Essa perspectiva amplia o entendimento dos transtornos internalizantes como condições multifatoriais, nas quais fatores imunológicos se somam a aspectos genéticos, ambientais e psicossociais, oferecendo bases para estratégias de prevenção e tratamento mais individualizadas.

Jansson et al. (2022) demonstram que crianças com doenças imunomediadas de início precoce apresentam maior frequência de transtornos psiquiátricos quando comparadas à população pediátrica geral, reforçando a estreita relação entre inflamação crônica e saúde mental. A presença aumentada de

ansiedade e transtornos do humor nesses pacientes sugere que a ativação persistente do sistema imune não se restringe a efeitos orgânicos, mas também influencia o funcionamento emocional e comportamental. Em termos práticos, isso significa que crianças expostas a um estado inflamatório prolongado, como ocorre em doenças inflamatórias intestinais e condições reumatológicas, podem desenvolver maior vulnerabilidade psicológica ao longo do tempo. A magnitude dos resultados é expressiva quando avaliadas amostras com diagnóstico psiquiátrico estruturado, nas quais a prevalência de ansiedade e depressão foi substancialmente maior do que aquela observada em registros administrativos. Esse contraste indica que o sofrimento psíquico pode estar subestimado quando se utilizam apenas bases de dados clínicas, sem avaliação direta da saúde mental. Além disso, a coexistência de doença inflamatória e transtorno psiquiátrico pode gerar um ciclo de retroalimentação, no qual o estresse emocional intensifica a inflamação e, por sua vez, a inflamação agrava os sintomas psicológicos. Esse mecanismo ajuda a explicar a pior qualidade de vida observada nesses pacientes, bem como a maior complexidade no manejo clínico. Os achados discutidos por Jansson et al. (2022) reforçam a necessidade de uma abordagem integrada no cuidado pediátrico, na qual o acompanhamento psicológico seja considerado parte essencial do tratamento de doenças imunomediadas. Assim, o estudo contribui para ampliar a compreensão do eixo inflamatório-imune como um fator transversal no desenvolvimento de transtornos psiquiátricos na infância, destacando a importância da detecção precoce e da intervenção multidisciplinar.

Misiak et al. (2022) ampliam a compreensão do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade ao evidenciar que esse quadro, tradicionalmente interpretado sob uma perspectiva predominantemente neurocomportamental, também apresenta associação com alterações do eixo inflamatório-imune. Os autores observaram que crianças e adolescentes com o transtorno apresentaram níveis mais elevados de interleucina 6 no sangue periférico, o que indica ativação inflamatória sistêmica mesmo na ausência de doença orgânica evidente. Em termos práticos, esse achado sugere que processos inflamatórios podem influenciar funções centrais alteradas no transtorno, como atenção, controle inibitório e regulação emocional. A interleucina 6, citocina envolvida na resposta inflamatória e na comunicação entre sistema imune e cérebro, pode interferir na neurotransmissão dopaminérgica, mecanismo diretamente relacionado aos sintomas nucleares do transtorno. Por outro lado, a redução observada nos níveis de fator de necrose tumoral alfa aponta para um perfil inflamatório complexo e não uniforme, afastando a ideia de um simples aumento global de inflamação. Esse padrão reforça a noção de que diferentes vias imunológicas podem estar envolvidas em subgrupos específicos de pacientes. A ausência de associação consistente com proteína C-reativa também sugere que a inflamação no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade tende a ser mais sutil e regulada por citocinas específicas, e não por um estado inflamatório sistêmico clássico. Esses resultados ajudam a explicar a heterogeneidade clínica do transtorno e a variabilidade de resposta ao tratamento

farmacológico. Assim, os achados de Misiak et al. (2022) contribuem para uma visão mais integrada do transtorno, na qual fatores inflamatórios se somam a aspectos genéticos e ambientais, reforçando a necessidade de abordagens individualizadas no manejo clínico e na investigação de novos alvos terapêuticos.

Palmer et al. (2024) contribuem de maneira decisiva para a compreensão do papel da inflamação ao longo do desenvolvimento ao demonstrar que diferentes trajetórias inflamatórias na infância e adolescência estão associadas a riscos distintos de transtornos mentais na vida adulta. Os autores mostram que não se trata apenas da presença pontual de inflamação, mas da exposição prolongada a um estado inflamatório de baixo grau, especialmente quando iniciado precocemente, que parece aumentar de forma significativa a vulnerabilidade psiquiátrica. Crianças que apresentaram níveis persistentemente elevados de proteína C-reativa ao longo do crescimento tiveram risco consideravelmente maior de desenvolver transtornos psicóticos e depressão grave na idade adulta jovem. Em termos clínicos, isso significa que a inflamação sustentada pode funcionar como um fator de risco cumulativo, afetando gradualmente a maturação cerebral e a organização dos circuitos responsáveis pela regulação emocional, cognição e resposta ao estresse. A proteína C-reativa, marcador indireto de inflamação sistêmica, indica que mesmo processos inflamatórios leves, quando mantidos ao longo do tempo, podem ter impacto relevante sobre o cérebro em desenvolvimento. Além disso, a associação simultânea com desfechos cardiometabólicos sugere que a inflamação atua como um mecanismo transversal, capaz de conectar saúde mental e saúde física desde a infância. Esse achado reforça a ideia de que transtornos psiquiátricos não surgem de forma isolada, mas fazem parte de trajetórias biológicas mais amplas. Assim, os resultados discutidos por Palmer et al. (2024) fortalecem a noção de que o eixo inflamatório-imune exerce influência contínua ao longo do desenvolvimento, destacando a importância de estratégias preventivas precoces e do monitoramento de marcadores inflamatórios como parte de uma abordagem integrada à saúde mental infantil e juvenil.

Perry et al. (2021) oferecem evidências robustas de que a inflamação na infância pode anteceder e influenciar o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos na vida adulta, reforçando a importância da temporalidade na relação entre o eixo inflamatório-imune e a psicopatologia. Os autores observaram que níveis elevados de interleucina 6 aos nove anos estiveram associados a maior risco de psicose aos 24 anos, além de aumento na probabilidade de episódios depressivos, mesmo após o ajuste para potenciais fatores de confusão. Em termos práticos, isso indica que a ativação inflamatória precoce pode funcionar como um marcador de vulnerabilidade biológica, e não apenas como um fenômeno secundário ao adoecimento mental. A especificidade dos achados, com associação significativa para interleucina 6, mas não para proteína C-reativa, sugere que determinadas citocinas desempenham papel mais direto na modulação do neurodesenvolvimento. A interleucina 6, por sua atuação na comunicação entre sistema imune e cérebro, pode interferir em processos como poda sináptica e maturação de

circuitos dopaminérgicos, ambos implicados na fisiopatologia da psicose. Além disso, a associação concomitante com depressão indica que a inflamação infantil não direciona o risco para um único diagnóstico, mas amplia a susceptibilidade geral a transtornos psiquiátricos. Esse padrão apoia a ideia de um fator inflamatório transdiagnóstico, capaz de influenciar diferentes trajetórias psicopatológicas a depender de interações com fatores genéticos e ambientais ao longo da vida. Assim, os achados de Perry et al. (2021) fortalecem a compreensão de que a inflamação na infância ocupa posição central no modelo etiológico dos transtornos mentais, destacando a relevância de intervenções precoces voltadas à redução da carga inflamatória como estratégia potencial de prevenção em saúde mental.

Taylor et al. (2024) aprofundam a discussão sobre a psicose pediátrica ao demonstrar que alterações em biomarcadores imunes e de estresse oxidativo estão presentes já nas fases iniciais do espectro psicótico, inclusive em crianças e adolescentes em risco clínico. Os autores identificaram elevações consistentes de marcadores inflamatórios periféricos, como proteína C-reativa, interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa, além do aumento da razão neutrófilo-linfócito, indicador indireto de ativação imune sistêmica. Em termos clínicos, esses achados sugerem que a psicose de início precoce não representa apenas uma manifestação comportamental ou cognitiva, mas está associada a um estado biológico mensurável de inflamação. A presença simultânea de marcadores de estresse oxidativo, processo caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de radicais livres e os mecanismos antioxidantes do organismo, reforça a hipótese de dano celular progressivo em circuitos neurais vulneráveis. Esse dano pode comprometer a integridade sináptica e a neurotransmissão, especialmente em regiões cerebrais envolvidas na percepção, no pensamento e na regulação emocional. A magnitude dos efeitos, classificada como pequena a moderada, não diminui sua relevância, pois indica um padrão replicável em diferentes amostras e contextos clínicos. Além disso, a identificação desses biomarcadores em indivíduos ainda na fase de risco sugere que a inflamação pode preceder o estabelecimento completo da psicose, funcionando como fator de vulnerabilidade e possível alvo preventivo. Esses resultados ajudam a explicar a heterogeneidade clínica da psicose pediátrica e a variabilidade de resposta aos tratamentos tradicionais. Assim, os achados discutidos por Taylor et al. (2024) fortalecem a compreensão da psicose como um transtorno de base multifatorial, no qual o eixo inflamatório-imune e o estresse oxidativo desempenham papel central no início e na progressão da doença, reforçando a importância de abordagens terapêuticas integradas e precoces.

Zhou et al. (2021) discutem de forma consistente a associação entre exposição materna a infecções durante a gestação e o aumento do risco de psicose na prole, reforçando o papel da ativação imune materna como fator precoce de vulnerabilidade psiquiátrica. Os autores demonstraram que filhos de mães que apresentaram infecções infecciosas durante a gravidez tiveram risco aproximadamente 25% maior de desenvolver psicose ao longo da vida, o que indica que eventos inflamatórios pré-natais podem exercer impacto duradouro sobre o neurodesenvolvimento. Em termos

biológicos, esse aumento de risco é interpretado como consequência da liberação de mediadores inflamatórios, como citocinas pró-inflamatórias, que podem atravessar a barreira placentária ou modificar o ambiente intrauterino, interferindo na maturação cerebral fetal. A associação observada para infecções específicas, como herpes simples tipo 2, reforça a hipótese de que diferentes agentes infecciosos podem ativar vias imunológicas comuns, culminando em alterações no desenvolvimento de circuitos neurais relacionados à percepção e ao pensamento. Esse achado é particularmente relevante porque sugere que o risco não está restrito a um patógeno específico, mas ao estado inflamatório desencadeado pela infecção. Além disso, a natureza consistente dos resultados em diferentes estudos fortalece a plausibilidade causal da relação entre infecção materna e psicose, ainda que fatores genéticos e ambientais adicionais influenciem o desfecho final. A ampliação do risco para a prole destaca a gestação como uma janela crítica de intervenção preventiva, na qual o manejo adequado de infecções pode reduzir vulnerabilidades futuras. Assim, os achados discutidos por Zhou et al. (2021) contribuem para consolidar o modelo de que a ativação imune materna constitui um dos mecanismos centrais na gênese de transtornos psicóticos, reforçando a importância de estratégias de saúde pública voltadas ao cuidado pré-natal como parte integrante da prevenção em saúde mental.

4 CONCLUSÃO

Em conjunto, as evidências analisadas indicam que a ativação do eixo inflamatório-imune desempenha papel relevante no desenvolvimento e na evolução de transtornos psiquiátricos desde fases precoces da vida. Os estudos apontam que tanto exposições pré-natais, como infecções e febre materna, quanto estados inflamatórios persistentes na infância e adolescência, estão associados a maior vulnerabilidade para diferentes quadros psiquiátricos, incluindo transtornos do humor, psicose e condições do neurodesenvolvimento. Esses achados sugerem que a inflamação atua como um fator biológico transversal, capaz de influenciar trajetórias de desenvolvimento cerebral e de interagir com outros determinantes genéticos e ambientais ao longo do tempo. Ainda que os efeitos observados sejam, em geral, de magnitude moderada, sua consistência em diferentes desenhos de estudo reforça a relevância clínica do tema. Assim, compreender a participação do sistema imune na saúde mental infantil amplia as possibilidades de prevenção, identificação precoce de risco e desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais integradas, destacando a importância de estratégias que considerem a saúde mental como parte inseparável da saúde global ao longo do curso da vida.

REFERÊNCIAS

1. ANTOUN, S. et al. Fever during pregnancy as a risk factor for neurodevelopmental disorders: results from a systematic review and meta-analysis. *Molecular Autism*, Londres, v. 12, n. 1, p. 1–14, 2021.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00464-4>
2. COLASANTO, M.; MADIGAN, S.; KORCZAK, D. J. Depression and inflammation among children and adolescents: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, Amsterdã, v. 277, p. 940–948, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.025>
3. HOWE, A. S.; LYNCH, D. A. Cytokine alterations in pediatric internalizing disorders: a systematic review and exploratory multivariate meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity – Health*, Londres, v. 22, p. 100490, 2022.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100490>
4. JANSSON, S.; MALHAM, M.; WEWER, V.; RASK, C. U. Psychiatric comorbidity in childhood onset immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica*, Estocolmo, v. 111, n. 6, p. 1130–1142, 2022.
DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.16246>
5. MISIAK, B. et al. Peripheral blood inflammatory markers in patients with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, Oxford, v. 113, p. 110581, 2022.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110581>
6. PALMER, E. R. et al. Trajectories of inflammation in youth and risk of mental and cardiometabolic disorders in adulthood. *JAMA Psychiatry*, Chicago, v. 81, n. 1, p. 45–56, 2024.
DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.2193>
7. PERRY, B. I. et al. Childhood inflammatory markers and risks for psychosis and depression at age 24: examination of temporality and specificity of association in a population-based prospective birth cohort. *Schizophrenia Research*, Amsterdã, v. 232, p. 62–69, 2021.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.02.008>
8. TAYLOR, J. H. et al. Immune and oxidative stress biomarkers in pediatric psychosis and psychosis-risk: meta-analyses and systematic review. *Brain, Behavior, and Immunity*, Londres, v. 114, p. 77–89, 2024.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.12.019>
9. ZHOU, Y. Y.; ZHANG, W. W.; CHEN, F.; HU, S. S.; JIANG, H. Y. Maternal infection exposure and the risk of psychosis in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, Oxford, v. 137, p. 542–550, 2021.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.065>