

DO EXPOSOMA À NEUROINFLAMAÇÃO: CONTAMINANTES AMBIENTAIS, DESFECHOS NEUROPSIQUIÁTRICOS E IMPLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS SOB A PERSPECTIVA DA SAÚDE ÚNICA

FROM EXPOSOME TO NEUROINFLAMMATION: ENVIRONMENTAL CONTAMINANTS, NEUROPSYCHIATRIC OUTCOMES, AND PHARMACOLOGICAL IMPLICATIONS FROM A ONE HEALTH PERSPECTIVE

DEL EXPOSOMA A LA NEUROINFLAMACIÓN: CONTAMINANTES AMBIENTALES, RESULTADOS NEUROPSIQUIÁTRICOS E IMPLICACIONES FARMACOLÓGICAS DESDE LA PERSPECTIVA DE UNA SOLA SALUD

Wellton Lupercinio Silvino da Silva

Universidade Federal do Vale do São Francisco | Petrolina, Pernambuco, Brasil
ORCID: 0009-0000-3270-1379



978-65-84528-66-6



10.53524/lit.edt.978-65-84528-66-6/13

Submissão 27/09/26

Publicação 10/10/26

Como citar

SILVA, W. L. S. Do exposoma à neuroinflamação: contaminantes ambientais, desfechos neuropsiquiátricos e implicações farmacológicas sob a perspectiva da Saúde Única. // FONTES, F. L. L. (Org). **Tópicos relevantes em Ciências da Saúde**. Teresina: Literacia Científica Editora & Cursos, 2026, p. 111-123.

RESUMO

OBJETIVO: Analisar criticamente, a partir da literatura científica, as relações entre exposição a contaminantes ambientais, mecanismos neuroinflamatórios e desfechos neuropsiquiátricos, discutindo evidências sobre possível influência dessas exposições na resposta aos psicofármacos, sob a perspectiva da Saúde Única. **MÉTODO:** Revisão narrativa crítica da literatura, com buscas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science (2000–2026), que recuperaram 25.488 registros; 17 estudos compuseram a análise, organizados em cinco dimensões analíticas: classe de contaminante, via de exposição, janela de vulnerabilidade, mecanismo neurobiológico e desfecho neuropsiquiátrico/farmacológico. **RESULTADOS:** A poluição atmosférica apresentou as evidências epidemiológicas mais consistentes, associada a depressão, ansiedade e suicídio, com confundimento socioeconômico residual. Mecanismos de estresse oxidativo, ativação glial, disfunção mitocondrial e comprometimento da barreira hematoencefálica mostraram-se convergentes, mas inespecíficos. As janelas perinatal e geriátrica destacaram-se como períodos de maior vulnerabilidade, esta última pela convergência entre carga ambiental cumulativa, inflaming e redução da atividade do citocromo P450. A indução da CYP1A2 por hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, alterando a farmacocinética de clozapina e olanzapina, constituiu o exemplo mecanístico mais consolidado de implicação farmacológica. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Há base científica consistente para investigar a interação entre ambiente e neurobiologia, com níveis distintos de sustentação entre associação epidemiológica, plausibilidade mecanística e implicação farmacológica, reforçando estudos interdisciplinares sob a perspectiva de Saúde Única.

Palavras-chave: Exposoma; Neurotoxicidade; Micróglia; Saúde Única; Psicofármacos.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To critically analyze, based on the scientific literature, the relationships between environmental contaminant exposure, neuroinflammatory mechanisms, and neuropsychiatric outcomes, discussing evidence on the possible influence of these exposures on psychotropic drug response, under the One Health perspective. **METHOD:** A critical narrative literature review, with searches in PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science (2000–2026), which retrieved 25,488 records; 17 studies composed the analysis, organized into five analytical dimensions: contaminant class, exposure pathway, vulnerability window, neurobiological mechanism, and neuropsychiatric/pharmacological outcome. **RESULTS:** Air pollution showed the most consistent epidemiological evidence, associated with depression, anxiety, and suicide, with residual socioeconomic confounding. Oxidative stress, glial activation, mitochondrial dysfunction, and blood-brain barrier impairment were convergent but nonspecific mechanisms. The perinatal and geriatric windows stood out as periods of greatest vulnerability, the latter due to the convergence of cumulative environmental burden, inflaming, and reduced cytochrome P450 activity. CYP1A2 induction by polycyclic aromatic hydrocarbons, altering clozapine and olanzapine pharmacokinetics, was the most consolidated mechanistic example of pharmacological implication. **FINAL CONSIDERATIONS:** Consistent scientific grounds exist for investigating the environment-neurobiology interaction, with varying levels of support across epidemiological association, mechanistic plausibility, and pharmacological implication, reinforcing the need for interdisciplinary research under the One Health perspective.

Keywords: Exposome; Neurotoxicity; Microglia; One Health; Psychotropic Drugs.

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar críticamente, a partir de la literatura científica, las relaciones entre la exposición a contaminantes ambientales, los mecanismos neuroinflamatorios y los desenlaces neuropsiquiátricos, discutiendo evidencias sobre la posible influencia de estas exposiciones en la respuesta a los psicofármacos, bajo la perspectiva de Una Salud. **MÉTODO:** Revisión narrativa crítica de la literatura, con búsquedas en las bases PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science (2000–2026), que recuperaron 25.488 registros; 17 estudios compusieron el análisis, organizados en cinco dimensiones analíticas: clase de contaminante, vía de exposición, ventana de vulnerabilidad, mecanismo neurobiológico y desenlace neuropsiquiátrico/farmacológico. **RESULTADOS:** La contaminación atmosférica presentó la evidencia epidemiológica más consistente, asociada a depresión, ansiedad y suicidio, con confusión socioeconómica residual. Los mecanismos de estrés oxidativo, activación glial, disfunción mitocondrial y compromiso de la barrera hematoencefálica se mostraron convergentes, aunque inespecíficos. Las ventanas perinatal y geriátrica se destacaron como períodos de mayor vulnerabilidad, esta última por la convergencia entre carga ambiental acumulada, inflaming y reducción de la actividad del citocromo P450. La inducción de la CYP1A2 por hidrocarburos aromáticos policíclicos, alterando la farmacocinética de clozapina y olanzapina, constituyó el ejemplo mecanístico más consolidado de implicación farmacológica. **CONSIDERACIONES FINALES:** Existe base científica consistente para investigar la interacción entre ambiente y neurobiología, con niveles distintos de sustentación entre asociación epidemiológica, plausibilidad mecanística e implicación farmacológica, reforzando la necesidad de estudios interdisciplinarios bajo la perspectiva de Una Salud.

Palabras clave: Exposoma; Neurotoxicidad; Microglía; Una Salud; Psicofármacos.

1. INTRODUÇÃO

A saúde mental resulta da interação dinâmica entre fatores biológicos, ambientais e sociais, não podendo ser reduzida a determinantes exclusivamente individuais ou genéticos. Entre os fatores ambientais relacionados à saúde do sistema nervoso destacam-se a poluição atmosférica, os pesticidas, os metais e os poluentes orgânicos persistentes, capazes de interagir com diferentes sistemas biológicos. A literatura indica que tais exposições podem associar-se a alterações no estresse oxidativo, na resposta inflamatória, na função mitocondrial, na integridade da barreira hematoencefálica e na atividade glial, mecanismos relevantes para a fisiopatologia de alterações neurológicas e neuropsiquiátricas (IQUBAL et al., 2020; ZUNDEL et al., 2022).

A poluição atmosférica apresenta uma das bases de evidência mais consolidadas quanto aos desfechos de saúde mental. Revisão sistemática identificou estudos em humanos e animais associando exposição ao ar poluído a sintomas depressivos e ansiosos, bem como a alterações em regiões cerebrais envolvidas na regulação emocional – hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal –, além de alterações inflamatórias, oxidativas e em sistemas de neurotransmissão, ainda que persistam limitações quanto à inferência causal e à caracterização das janelas de vulnerabilidade ao longo do desenvolvimento (ZUNDEL et al., 2022).

Esse cenário evidencia que a exposição ambiental deve ser compreendida não como evento isolado, mas como parte de um conjunto de exposições concomitantes ao longo da vida – perspectiva sintetizada no conceito de exposoma, que busca captar a totalidade e a diversidade das exposições às quais os indivíduos estão submetidos. Tal abordagem é especialmente relevante para o sistema nervoso, uma vez que diferentes agentes podem atuar simultânea ou sucessivamente, por múltiplas vias e em diferentes períodos do desenvolvimento, incluindo substâncias persistentes cujos efeitos neurobiológicos ainda apresentam lacunas de conhecimento (IQUBAL et al., 2020). A avaliação isolada de um único contaminante tende, portanto, a não representar adequadamente a realidade biológica de indivíduos expostos a múltiplos agentes, o que impõe desafios metodológicos à identificação dos agentes, à caracterização das vias de exposição e à relação entre exposição, alterações biológicas e desfechos neuropsiquiátricos (IQUBAL et al., 2020).

Entre os contaminantes de interesse para a neurobiologia ambiental estão partículas atmosféricas, pesticidas, metais, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, substâncias perfluoroalquiladas e micro e nanoplásticos, associados a mecanismos de neurotoxicidade que incluem estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, ativação glial, alteração da barreira hematoencefálica e modulação de vias inflamatórias (IQUBAL et al., 2020). A presença de mecanismos biologicamente plausíveis, contudo, não implica causalidade estabelecida: as evidências disponíveis derivam de estudos epidemiológicos, experimentais, toxicológicos e mecanísticos com diferentes níveis de consistência, sendo necessária cautela na extrapolação de resultados de modelos animais ou celulares para populações humanas – distinção central para a análise crítica da literatura.

O sistema nervoso central possui mecanismos próprios de vigilância imunológica, nos quais micróglia e astrócitos participam da resposta a alterações do ambiente neural. A exposição a contaminantes pode interferir nesses mecanismos por meio da geração de espécies reativas, de alterações mitocondriais, da modulação de vias inflamatórias e do comprometimento da barreira hematoencefálica (IQUBAL et al., 2020), constituindo a neuroinflamação um possível elo mecanístico entre exposição ambiental e alterações da função cerebral – associação já descrita para a poluição atmosférica em estruturas relacionadas a processos cognitivos e emocionais (ZUNDEL et al., 2022). A integridade da barreira hematoencefálica, fundamental para a manutenção do microambiente cerebral, também tem sido associada a processos oxidativos, inflamatórios e a alterações envolvendo endotélio, astrócitos e micróglia diante de contaminantes ambientais (IQUBAL et al., 2020). Os pesticidas, por sua vez, têm sido investigados quanto à capacidade de produzir alterações neurotóxicas por mecanismos semelhantes, com relevância particular em exposições prolongadas ou ocorridas em períodos críticos do desenvolvimento (ROCK; PATISAUL, 2018). Já a função mitocondrial, essencial à produção de energia e à sinalização celular, quando alterada pode contribuir para o desequilíbrio redox e para a ativação de vias inflamatórias, processo especialmente relevante em neurônios, dada sua elevada demanda energética. Esses mecanismos – estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, ativação glial, alteração da barreira hematoencefálica e mudanças na sinalização celular – devem ser compreendidos como processos inter-relacionados, e não como via única e universal para todos os contaminantes e desfechos.

A relação entre exposição ambiental e saúde mental tem recebido atenção crescente, sem, contudo, apresentar uniformidade absoluta: estudos diferem quanto aos métodos de avaliação da exposição, populações, períodos de acompanhamento e definição de desfechos, e fatores sociais, econômicos e comportamentais podem atuar como confundidores. A associação entre contaminante e transtorno mental deve, assim, ser analisada considerando a qualidade do desenho epidemiológico, a temporalidade e a plausibilidade dos mecanismos propostos. A revisão de Zundel et al. (2022) identificou 111 estudos sobre saúde mental e 92 sobre estrutura e função cerebral, com a maioria relatando maior frequência de sintomas ou comportamentos internalizantes associados a maiores níveis de poluição atmosférica, além de alterações neuroestruturais e neurofuncionais em estudos experimentais; os autores destacaram, todavia, lacunas quanto à quantidade de estudos em humanos e à caracterização das janelas de susceptibilidade ao longo do desenvolvimento (ZUNDEL et al., 2022). Tal heterogeneidade reforça a necessidade de distinguir associação epidemiológica, achado experimental e demonstração de causalidade – níveis de evidência cuja articulação é indispensável para compreender como exposições ambientais participam de processos relacionados à saúde mental, cadeia que envolve exposição, absorção, distribuição,

interação molecular, alterações celulares e sistêmicas e, por fim, possíveis repercussões comportamentais, moduladas ainda por diferenças individuais de susceptibilidade.

A perspectiva da Saúde Única (One Health) parte do reconhecimento de que saúde humana, saúde animal e condições ambientais são interdependentes, superando a análise compartimentalizada de problemas complexos (HUMBOLDT-DACHROEDEN; MANTOVANI, 2021). Essa abordagem é pertinente ao estudo dos contaminantes ambientais porque estes não permanecem restritos a um único compartimento ou espécie, circulando entre componentes dos ecossistemas e alcançando humanos e outros organismos pelo ar, pela água, pelo solo e pela cadeia alimentar. A literatura sobre contaminantes emergentes tem justamente destacado a necessidade de considerar suas múltiplas fontes, destinos ambientais, vias de exposição e consequências para diferentes organismos, integrando saúde humana, animal e ecossistêmica em uma mesma estrutura analítica (XU et al., 2024). No presente trabalho, a Saúde Única constitui referencial transversal de interpretação, e não categoria adicional de contaminantes, permitindo discutir a exposição ambiental como fenômeno que ultrapassa a dimensão individual e se integra a fatores sociais e biológicos de vulnerabilidade.

Diante desse contexto, formula-se a seguinte questão de pesquisa: como a exposição a contaminantes ambientais pode estar relacionada a mecanismos neuroinflamatórios e a desfechos neuropsiquiátricos, e quais evidências sustentam uma possível influência dessas exposições sobre a resposta aos psicofármacos sob a perspectiva da Saúde Única? A questão delimita o estudo em quatro elementos – exposição ambiental, mecanismos neurobiológicos, desfechos neuropsiquiátricos e possível implicação farmacológica –, tendo a Saúde Única como perspectiva integradora.

A relevância do estudo decorre da necessidade de compreender a saúde mental como fenômeno multideterminado, aproximando evidências epidemiológicas, que identificam associações populacionais, e evidências experimentais e mecanísticas, que investigam processos celulares e moleculares subjacentes. A discussão da possível relação entre contaminantes e resposta aos psicofármacos será conduzida com cautela, distinguindo plausibilidade biológica de demonstração clínica. Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar criticamente, a partir da literatura científica, as relações entre exposição a contaminantes ambientais, mecanismos neuroinflamatórios e desfechos neuropsiquiátricos, discutindo as evidências disponíveis sobre uma possível influência dessas exposições na resposta aos psicofármacos sob a perspectiva da Saúde Única. Para tanto, busca-se: identificar as principais classes de contaminantes ambientais associadas a alterações neurobiológicas e neuroinflamatórias; descrever os mecanismos envolvidos, com ênfase no estresse oxidativo, na ativação glial, na integridade da barreira hematoencefálica e na disfunção mitocondrial; analisar criticamente as evidências relativas aos desfechos neuropsiquiátricos, distinguindo estudos epidemiológicos, experimentais e mecanísticos; examinar as hipóteses mecanísticas sobre a influência das exposições ambientais na resposta aos psicofármacos, diferenciando plausibilidade biológica de demonstração clínica; e discutir essas relações sob a perspectiva da Saúde Única, considerando a interdependência entre saúde humana, saúde animal e ambiente.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa crítica da literatura, de caráter teórico, orientada pela perspectiva da Saúde Única (One Health). Esse delineamento foi adotado com o propósito de reunir e discutir criticamente conhecimentos provenientes de diferentes áreas relacionadas à exposição ambiental, à neurobiologia, à neuroinflamação, aos transtornos neuropsiquiátricos e à farmacologia.

A revisão narrativa crítica foi utilizada por permitir a articulação de evidências provenientes de estudos epidemiológicos, experimentais, toxicológicos, clínicos e translacionais, considerando tanto os achados convergentes quanto as limitações e lacunas existentes na literatura. Dessa forma, o objetivo não foi realizar uma síntese estatística dos resultados ou estimar um efeito combinado, mas construir uma análise crítica das relações descritas entre contaminantes ambientais, alterações neurobiológicas e desfechos neuropsiquiátricos, incluindo a discussão de possíveis implicações para a resposta aos psicofármacos.

A perspectiva da Saúde Única foi utilizada como referencial integrador, considerando a interdependência entre saúde humana, saúde animal e condições ambientais. Nesse contexto, a exposição a contaminantes é compreendida como um fenômeno que pode ultrapassar os limites individuais e estar relacionado a processos biológicos compartilhados entre diferentes organismos e ecossistemas.

A identificação da literatura foi realizada por meio de buscas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, selecionadas por sua abrangência nas áreas biomédica, toxicológica, ambiental e interdisciplinar. As buscas bibliográficas iniciais foram realizadas entre janeiro e março de 2026, correspondendo ao primeiro trimestre de 2026, período em que foram consultadas as bases selecionadas e examinados os trabalhos potencialmente relevantes para a construção da análise. As buscas bibliográficas foram executadas em 22 de janeiro de 2026, com as equações reexecutadas e atualizadas em 10 de março de 2026, período que corresponde ao primeiro trimestre de 2026 com o limite de publicação mantido entre 2000 e 2026. Os números de registros apresentados no **Quadro 1** referem-se a essa reexecução, podendo divergir discretamente da busca original em decorrência da atualização contínua das bases de dados. A explicitação do período de realização da busca permite delimitar temporalmente a atualização da literatura considerada na revisão.

As buscas foram conduzidas a partir da combinação de termos relacionados aos principais contaminantes ambientais e aos mecanismos ou desfechos de interesse. Entre os termos empregados estiveram: air pollution, particulate matter, heavy metals, pesticides, microplastics, PFAS, bisphenol e persistent organic pollutants, combinados, conforme a

finalidade da busca, com termos como mental disorders, depression, anxiety, psychosis, neurodevelopment, neuroinflammation, microglia, blood-brain barrier, CYP450, antidepressants e antipsychotics.

Quadro 1. Estratégias de busca e número de registros recuperados, por base de dados.

Base de dados	Campo pesquisado	Estratégia de busca	Registros recuperados
PubMed/MEDLINE	Título e resumo [tiab]	((“air pollution”[tiab] OR “particulate matter”[tiab] OR “heavy metals”[tiab] OR pesticide*[tiab] OR microplastic*[tiab] OR PFAS[tiab] OR “perfluoroalkyl substances”[tiab] OR bisphenol*[tiab] OR “persistent organic pollutants”[tiab]) AND (“mental disorders”[tiab] OR depress*[tiab] OR anxiety[tiab] OR psychosis[tiab] OR neurodevelopment*[tiab] OR neuroinflammation[tiab] OR microglia[tiab] OR “blood-brain barrier”[tiab] OR CYP450[tiab] OR antidepressant*[tiab] OR antipsychotic*[tiab])) AND (2000:2026[dp])	4.909
Scopus	Título, resumo e palavras-chave (TITLE-ABS-KEY)	(“air pollution” OR “particulate matter” OR “heavy metals” OR pesticide* OR microplastic* OR PFAS OR “perfluoroalkyl substances” OR bisphenol* OR “persistent organic pollutants”) AND (“mental disorders” OR depress* OR anxiety OR psychosis OR neurodevelopment* OR neuroinflammation OR microglia OR “blood-brain barrier” OR CYP450 OR antidepressant* OR antipsychotic*), limitado a 2000–2026	11.372
Web of Science (Core Collection)	Tópico (TS)	(“air pollution” OR “particulate matter” OR “heavy metals” OR pesticide* OR microplastic* OR PFAS OR “perfluoroalkyl substances” OR bisphenol* OR “persistent organic pollutants”) AND (“mental disorders” OR depress* OR anxiety OR psychosis OR neurodevelopment* OR neuroinflammation OR microglia OR “blood-brain barrier” OR CYP450 OR antidepressant* OR antipsychotic*), limitado a 2000–2026	9.207

Fonte: elaborado pelo autor (2026).

O período de publicação considerado compreendeu estudos publicados entre 2000 e 2026, com atenção especial à produção científica mais recente, particularmente aquela publicada entre 2020 e 2026 – intervalo também contemplado nas buscas executadas em 22 de janeiro, 10 de março e 28 de setembro de 2026. Além das buscas nas bases selecionadas, foram consultadas referências citadas nos trabalhos identificados, com o objetivo de localizar estudos relevantes para a discussão dos mecanismos neurobiológicos, dos desfechos psiquiátricos e das possíveis implicações farmacológicas. Quando necessário, a identificação bibliográfica dos trabalhos foi conferida por meio de DOI e de registros disponíveis nas próprias bases de dados, em páginas editoriais ou no Crossref, visando reduzir inconsistências na identificação das referências utilizadas.

O processo de seleção da literatura seguiu quatro etapas conceituais, adaptadas das recomendações PRISMA 2020 (PAGE et al., 2021) para fins de transparência metodológica, ainda que não se trate de revisão sistemática:

(1) Identificação: as buscas nas três bases de dados recuperaram, ao todo, 25.488 registros brutos (PubMed/MEDLINE, n = 4.909; Scopus, n = 11.372; Web of Science, n = 9.207), aos quais se somaram estudos adicionais identificados por busca manual em listas de referências dos trabalhos já selecionados. Não foi realizada remoção formal de duplicatas entre bases por meio de gerenciador de referências, dado o volume de registros e o caráter não sistemático da revisão; a sobreposição de indexação entre as três bases é conhecida na literatura e pode ser estimada entre 20% e 40%, o que não compromete a abrangência da busca, mas é declarado aqui como limitação metodológica.

(2) Triagem: em razão do volume de registros recuperados (25.488) e da natureza teórica e não sistemática desta revisão, não foi realizada triagem cega e pareada de todos os títulos e resumos, procedimento próprio de revisões sistemáticas com dupla avaliação independente. A triagem foi conduzida por leitura de títulos e resumos ordenados por relevância em cada base de dados, priorizando-se estudos com relação direta e explícita a pelo menos um dos cinco eixos analíticos da revisão (classe de contaminante, via de exposição, janela de vulnerabilidade, mecanismo neurobiológico e desfecho neuropsiquiátrico ou farmacológico).

(3) Elegibilidade: os textos completos dos estudos identificados como potencialmente relevantes na etapa de triagem foram avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir. Foram considerados elegíveis artigos originais, estudos experimentais, estudos epidemiológicos, estudos toxicológicos, trabalhos clínicos ou translacionais e revisões críticas ou sistemáticas com relação substantiva a pelo menos um dos componentes de interesse da revisão. Foram excluídos textos sem contribuição analítica relevante para o tema, documentos cuja relação com o sistema nervoso ou com a saúde mental fosse insuficiente e registros cuja identificação bibliográfica não pôde ser verificada por DOI ou por registro editorial.

(4) Inclusão: ao final do processo, 17 estudos compuseram a análise apresentada na Tabela 1 e discutida ao longo das seções de resultados, listados nas Referências. A seleção não teve como finalidade produzir uma enumeração exaustiva de todos os estudos existentes sobre cada classe de contaminante. Em razão do caráter narrativo e crítico da revisão, a literatura foi selecionada segundo sua relevância temática e contribuição para a construção do problema investigado,

buscando contemplar diferentes níveis de evidência e diferentes perspectivas sobre a relação entre exposição ambiental, mecanismos neurobiológicos e saúde mental. Por não se tratar de revisão sistemática, não foi elaborado fluxograma PRISMA completo com avaliação formal de risco de viés; os números apresentados têm finalidade exclusivamente de transparência quanto à abrangência da busca realizada.

Após a seleção, os estudos foram organizados de acordo com cinco dimensões analíticas: (1) classe de contaminante; (2) via ou contexto de exposição; (3) janela de vulnerabilidade; (4) mecanismo neurobiológico envolvido; e (5) desfecho neuropsiquiátrico e possível implicação farmacológica.

A análise foi estruturada de forma crítica, considerando a convergência e a divergência entre os achados provenientes de estudos em seres humanos, modelos animais e sistemas experimentais. Foram observados, sempre que apresentados nos estudos, aspectos relacionados à plausibilidade biológica, à intensidade e ao contexto da exposição, à possibilidade de fatores de confusão, às diferenças entre modelos experimentais e condições reais de exposição e às limitações metodológicas dos trabalhos.

A literatura também foi analisada segundo o nível de sustentação das evidências. Assim, foram diferenciados achados relativamente consistentes na literatura, associações ainda sugestivas, mecanismos biologicamente plausíveis e questões que permanecem insuficientemente investigadas. Essa diferenciação foi utilizada especialmente na discussão da relação entre contaminantes ambientais e desfechos psiquiátricos e, de maneira mais cautelosa, na análise da possível influência das exposições ambientais sobre a resposta aos psicofármacos.

Por fim, os achados foram interpretados à luz da perspectiva da Saúde Única, buscando compreender de que maneira fatores ambientais podem se relacionar a processos biológicos compartilhados e repercutir sobre a saúde humana e animal. A perspectiva de Saúde Única, portanto, foi empregada como referencial de integração dos achados, e não como um segundo objeto independente de investigação.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura identificou convergência quanto à existência de mecanismos biologicamente plausíveis pelos quais contaminantes ambientais podem interferir na função do sistema nervoso, embora a consistência das evidências varie conforme a classe de contaminante, o período e a intensidade da exposição, o modelo experimental e o desfecho investigado. Os resultados são apresentados segundo as dimensões estabelecidas na metodologia – classe de contaminante, contexto de exposição, janela de vulnerabilidade, mecanismo neurobiológico, desfecho neuropsiquiátrico e possível implicação farmacológica –, sintetizadas na Tabela 1.

3.1 Classes de contaminantes e evidências epidemiológicas

A poluição atmosférica é a exposição ambiental com maior volume de evidências epidemiológicas relacionadas à saúde mental. Braithwaite et al. (2019), em revisão sistemática e meta-análise, associaram exposição de longo prazo ao material particulado fino ($PM_{2,5}$) à depressão, com estimativa combinada de 1,102 (IC95% 1,023–1,189) para cada incremento de $10 \mu g/m^3$, ressaltando heterogeneidade dos desfechos, imprecisão na avaliação da exposição e confundimento residual; associações mais limitadas foram observadas para ansiedade e para exposição de curto prazo ao PM_{10} e suicídio. Liu et al. (2021) reforçaram esses achados em revisão sistemática e meta-análise voltada à depressão e ao suicídio, reafirmando a relevância epidemiológica do material particulado, ainda que sujeita a diferenças metodológicas entre estudos (BRAITHWAITE et al., 2019; LIU et al., 2021). A revisão de Zundel et al. (2022) corrobora essas associações ao integrar evidências humanas e experimentais sobre sintomas internalizantes e alterações em hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal, mantendo, contudo, lacunas quanto às janelas de vulnerabilidade.

Essas mesmas revisões (BRAITHWAITE et al., 2019; LIU et al., 2021) já apontam, contudo, que a associação entre poluição do ar e desfechos de saúde mental é atravessada por fatores de confusão socioeconômicos e ocupacionais – urbanização, nível socioeconômico e condições de trabalho –, que covariam com a exposição e limitam a inferência causal direta a partir de estudos observacionais.

Outras classes de contaminantes apresentam evidências predominantemente experimentais ou mecanísticas. Para os PAHs, Xu et al. (2024) descrevem neurotoxicidade associada a estresse oxidativo e alterações epigenéticas via material particulado. Já o clorpirifós foi relacionado a prejuízos no desenvolvimento glial e cerebral, demonstrados tanto em modelo celular quanto em modelo animal (GARCIA; SEIDLER; SLOTKIN, 2005; BURKE et al., 2017). Embora compartilhem mecanismos, não se deve presumir efeitos equivalentes: a convergência está nas múltiplas vias de interferência no sistema nervoso, dependendo do agente, da exposição e do contexto biológico.

Tabela 1. Síntese dos principais estudos analisados, segundo classe de contaminante, modelo biológico, exposição avaliada, mecanismo neurobiológico e nível de evidência.

Estudo (autor, ano)	Classe de contaminante	Modelo biológico	Dose/exposição avaliada	Mecanismo/desfecho central	Nível de sustentação
Braithwaite et al. (2019)	Poluição atmosférica ($PM_{2,5}/PM_{10}$)	Coorte/observacional humano (meta-)	$PM_{2,5}$: risco por incremento de $10 \mu g/m^3$ (RR)	Depressão, ansiedade, suicídio	Epidemiológico relevante, com heterogeneidade e confundimento residual

		análise de estudos epidemiológicos)	combinado 1,102; IC95% 1,023–1,189)		
Zundel et al. (2022)	Poluição atmosférica	Revisão sistemática (humanos e modelos animais; 111 + 92 estudos)	Variável entre os estudos incluídos (não aplicável – revisão)	Sintomas internalizantes; alterações em hipocampo, amígdala, córtex pré-frontal	Consistente, mas com lacunas sobre janelas de vulnerabilidade
Liu et al. (2021)	Material particulado	Observacional humano (meta-análise)	Variável entre os estudos incluídos (não aplicável – revisão)	Depressão e suicídio	Reforça achados de Braithwaite et al.
Xu et al. (2024)	PAHs	Revisão mecanística (síntese de estudos in vitro/in vivo)	Não aplicável (revisão)	Estresse oxidativo, alterações epigenéticas e mitocondriais	Mecanístico/experimental
Garcia; Seidler; Slotkin (2005)	Clorpirifós	Duplo: (i) in vitro – células C6 glioma (astrocitoma de rato); (ii) in vivo – ratas gestantes e ratos neonatos (via subcutânea)	<i>In vitro</i> : 5 µg/mL (concentração usada na maioria dos desfechos avaliados em células C6). <i>In vivo</i> : dias gestacionais 17 a 20, doses de 1 a 40 mg/kg/dia; dias pós-natais 1 a 4, 1 mg/kg/dia; dias pós-natais 11 a 14, 5 mg/kg/dia (período coincidente com o pico da gliogênese)	Inibição da síntese de DNA, interferência na sinalização por adenilil ciclase e bloqueio da ligação de Sp1 ao DNA, com aumento de espécies reativas de oxigênio (<i>in vitro</i>); alterações em GFAP, MBP e neurofilamentos, com efeitos sexo-dependentes (<i>in vivo</i>)	Experimental (modelo celular e modelo animal)
Burke et al. (2017)	Clorpirifós	Revisão pré-clínica/translacional (síntese de estudos com modelo animal)	Variável entre os estudos incluídos (não aplicável – revisão) 25 mg de atrazina (veículo de solução salina com 10% de dimetilsulfóxido, administrado por nebulização), diariamente, por 28 dias consecutivos	Alterações no neurodesenvolvimento	Experimental/translacional
Genovese et al. (2021)	Atrazina	In vivo – modelo animal (camundongos jovens e idosos), exposição por inalação	diariamente, por 28 dias consecutivos	Neuroinflamação, apoptose, envelhecimento cerebral (efeito mais acentuado em camundongos idosos)	Experimental
Rock; Patisaul (2018)	Contaminantes diversos	Revisão mecanística	Não aplicável (revisão)	Janela perinatal como período de maior vulnerabilidade	Mecanístico/plausível
Lagostena et al. (2025)	PFAS	Revisão	Não aplicável (revisão)	Exposição pré-natal, neuroinflamação, desenvolvimento cognitivo	Mecanístico/plausível, com lacunas
Morris; Berk (2015)	(mecanismo transversal)	Revisão	Não aplicável (revisão)	Disfunção mitocondrial em condições neuroimunes/neuropsiquiátricas	Mecanístico

Culmsee et al. (2019)	(mecanismo transversal)	Revisão	Não aplicável (revisão)	Interação mitocôndria–microglia–sistema imunológico	Mecanístico
Aitbali et al. (2018)	Glifosato	In vivo – camundongos Swiss machos	250 ou 500 mg/kg/dia (via oral, por gavagem) de herbicida à base de glifosato, em protocolos de exposição aguda, subcrônica e crônica	Disbiose intestinal e comportamentos ansioso/depressivo-símiles	Experimental, com limitações de dose e tradução
Singh et al. (2022)	Metais, ftalatos, bisfenol A, PM	Revisão	Não aplicável (revisão)	Eixo microbiota–intestino–cérebro	Mecanístico/plausível
Daniel et al. (2022)	Farmacologia	Revisão	Não aplicável (revisão)	Metabolismo de psicofármacos via CYP450 hepático/cerebral	Mecanístico

Fonte: elaborado pelo autor (2026), com base nos estudos discutidos nesta revisão.

3.2 Janelas de vulnerabilidade do desenvolvimento e do envelhecimento

A relação entre exposição e alteração neurobiológica depende também do período da vida em que ocorre. Rock e Patisaul (2018) destacam o período perinatal como janela particularmente vulnerável, na qual alterações podem modificar trajetórias estruturais e funcionais do desenvolvimento cerebral, incluindo efeitos sutis sobre sistemas neuroendócrino e imunológico. Os PFAS ilustram essa questão: revisão recente descreve mecanismos potenciais associados à exposição pré-natal, incluindo transferência placentária, disrupção endócrina e neuroinflamação relacionada ao desenvolvimento cognitivo (LAGOSTENA et al., 2025).

A extremidade oposta do curso de vida constitui janela de vulnerabilidade igualmente relevante para os objetivos desta revisão, e que não pode ser omitida de uma perspectiva de exposoma cumulativo. No envelhecimento, convergem três fatores centrais para o argumento central deste manuscrito: (i) a carga cumulativa de exposições ambientais ao longo da vida atinge seu pico; (ii) o cérebro em envelhecimento apresenta neuroinflamação basal crônica de baixo grau, fenômeno descrito como *inflammaging* (FRANCESCHI et al., 2000; FRANCESCHI et al., 2018); e (iii) a capacidade metabólica das enzimas do citocromo P450 hepáticas sofre declínio funcional relacionado à idade, com redução documentada do conteúdo hepático de CYP450 e da depuração de fármacos-substrato após os 40 e, mais acentuadamente, após os 70 anos (SOTANIEMI et al., 1997), redução que pode chegar a 30% na depuração hepática de fármacos em idosos (KLOTZ, 2009). A convergência entre carga ambiental cumulativa, neuroinflamação basal e redução da capacidade metabólica hepática e cerebral posiciona a população geriátrica como o modelo biológico potencialmente mais suscetível tanto à falha terapêutica quanto à toxicidade medicamentosa mediada pelo ambiente, hipótese ainda pouco explorada na literatura revisada e que constitui lacuna de investigação relevante para os desfechos farmacológicos discutidos na seção 3.5.

3.3 Mecanismos neurobiológicos

Entre os mecanismos de maior convergência está a interação entre contaminantes, estresse oxidativo, resposta inflamatória e atividade glial (IQUBAL et al., 2020). A microglia ocupa posição central como componente imunológico residente do sistema nervoso central. Evidências experimentais reforçam essa via: o clorpirifós interfere no desenvolvimento glial e aumenta espécies reativas de oxigênio (GARCIA; SEIDLER; SLOTKIN, 2005; BURKE et al., 2017), e a atrazina por inalação foi associada experimentalmente a neuroinflamação, apoptose e envelhecimento cerebral (GENOVESE et al., 2021).

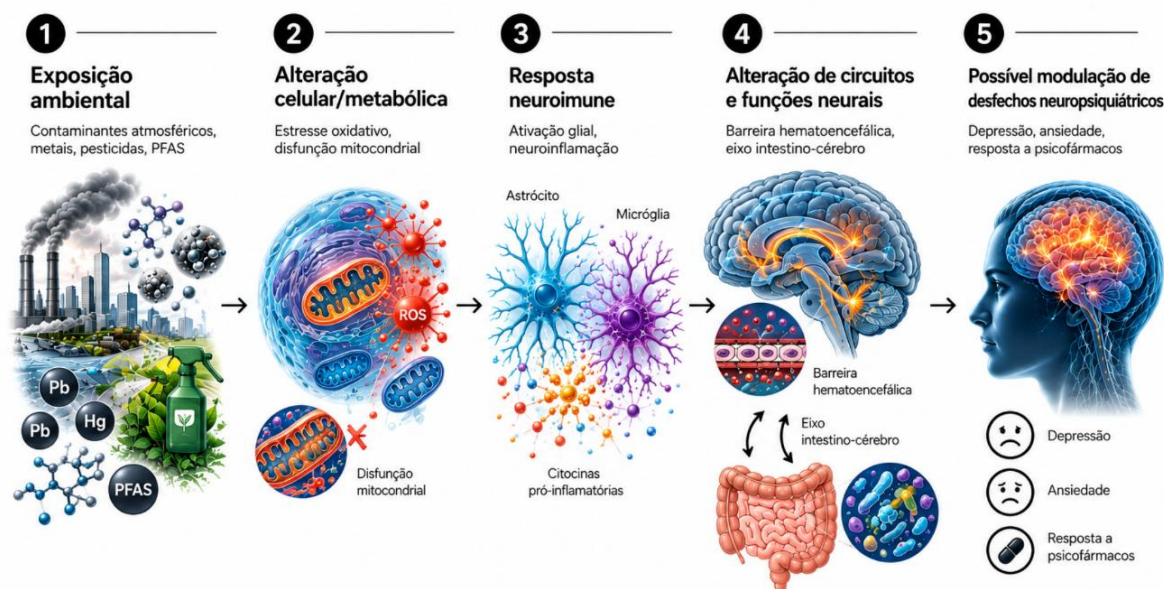
A disfunção mitocondrial constitui outro componente relevante (MORRIS; BERK, 2015; CULMSEE et al., 2019), assim como a barreira hematoencefálica, que pode ser comprometida por contaminantes via estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial e glial (IQUBAL et al., 2020). O eixo microbiota–intestino–cérebro representa outra interface relevante (SINGH et al., 2022): Aitbali et al. (2018) observaram, em camundongos expostos a herbicidas à base de glifosato, disbiose intestinal acompanhada de comportamentos ansioso e depressivo-símiles, achado que deve ser lido considerando as limitações de dose e de tradução do modelo animal. Esses mecanismos devem ser interpretados como elementos de plausibilidade, e não como marcadores de causalidade clínica.

3.4 Desfechos neuropsiquiátricos e a perspectiva de Saúde Única em populações animais sentinela

No conjunto, a literatura associa determinadas exposições a depressão, ansiedade, alterações comportamentais e processos de neurodesenvolvimento, com as ressalvas de causalidade já discutidas para estudos observacionais (BRAITHWAITE et al., 2019; LIU et al., 2021). A relação entre inflamação, metabolismo e transtornos psiquiátricos constitui campo crescente (FREYBERG et al., 2022). A partir dessas evidências, propõe-se a cadeia conceitual: exposição ambiental

→ alteração celular/metabólica → resposta neuroimune → alteração de circuitos e funções neurais → possível modulação de desfechos neuropsiquiátricos, representada na Figura 1.

Figura 1. Modelo conceitual da cadeia de interação entre exposição ambiental e desfechos neuropsiquiátricos, sob a perspectiva da Saúde Única.



Fonte: elaboração do autor (2026), com base na síntese da literatura discutida nesta revisão; imagem gerada com o auxílio da ferramenta de inteligência artificial do aplicativo BioRender.

Nota: o esquema representa uma síntese conceitual derivada da integração da literatura, e não um resultado empírico direto ou um fluxo de seleção de estudos.

Até este ponto, contudo, a discussão manteve-se centrada em desfechos humanos, o que restringe a aplicação efetiva do referencial de Saúde Única adotado nesta revisão – cuja premissa central é a interdependência entre saúde humana, animal e ambiental (HUMBOLDT-DACHROEDEN; MANTOVANI, 2021). Animais sentinela – espécies silvestres ou domésticas que compartilham o mesmo ambiente, água e cadeia alimentar dos seres humanos – têm sido historicamente utilizados como sistema de alerta precoce para riscos ambientais, do exemplo clássico do canário em minas de carvão a estudos contemporâneos de vigilância ambiental (RABINOWITZ et al., 2005; REIF, 2011). Alterações neurocomportamentais em populações animais expostas a contaminantes ambientais compartilhados – por exemplo, quadros neurotóxicos em animais domésticos e silvestres expostos a poluentes atmosféricos, pesticidas ou toxinas aquáticas no mesmo território humano – podem preceder ou corroborar a identificação de riscos à saúde mental humana, funcionando como biomonitoramento natural da carga ambiental compartilhada (RABINOWITZ et al., 2005; REIF, 2011). A incorporação desse nível de evidência é o que efetivamente diferencia uma revisão sob a perspectiva de Saúde Única de uma revisão exclusivamente centrada em desfechos humanos, e representa uma lacuna de pesquisa a ser explorada em estudos futuros que integrem dados de vigilância veterinária e ambiental à epidemiologia psiquiátrica.

3.5 Implicações farmacológicas: a via do citocromo P450 como elo entre exposição ambiental e resposta aos psicofármacos

Embora existam evidências relativamente consolidadas de interferência de contaminantes em sistemas metabólicos, inflamatórios e neurobiológicos, a demonstração direta de alteração na eficácia clínica de psicofármacos por exposição ambiental permanece limitada. Daniel et al. (2022) demonstram que enzimas CYP hepáticas e cerebrais participam da biotransformação de psicofármacos e de substâncias neuroativas endógenas, podendo influenciar exposição e efeito medicamentoso.

Um exemplo concreto ilustra de forma direta como um contaminante ambiental pode alterar a farmacocinética de um psicofármaco, justificando o enfoque farmacológico proposto no título deste trabalho: os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (PAHs), presentes tanto na poluição atmosférica urbana quanto na fumaça de combustão do tabaco, são indutores conhecidos da isoenzima hepática CYP1A2 (DE LEON; DIAZ, 2004). Como a CYP1A2 é a principal via de metabolização de antipsicóticos amplamente utilizados em transtornos psiquiátricos graves – notadamente clozapina e olanzapina –, a indução dessa enzima por PAHs acelera a depuração desses fármacos, reduzindo suas concentrações plasmáticas e podendo comprometer a resposta terapêutica; a cessação abrupta da exposição a PAHs, por sua vez,

normaliza a atividade da CYP1A2 e pode elevar rapidamente essas concentrações a níveis potencialmente tóxicos, dado o estreito índice terapêutico da clozapina (DE LEON; DIAZ, 2004; TSUDA; SARUWATARI; YASUI-FURUKORI, 2014). Esse mecanismo, bem estabelecido no contexto da fumaça de cigarro – cuja composição em PAHs é qualitativamente semelhante à de fontes urbanas de poluição atmosférica –, oferece o modelo mecanístico mais direto disponível na literatura atual para sustentar a hipótese central de que contaminantes ambientais podem modular clinicamente a resposta a psicofármacos, ainda que a extrapolação da exposição ocupacional/urbana a PAHs (em concentrações tipicamente inferiores às da fumaça de combustão direta) para o mesmo grau de indução enzimática permaneça uma lacuna de investigação, e não um achado estabelecido (DANIEL et al., 2022; DE LEON; DIAZ, 2004).

A existência dessa via metabólica, contudo, não demonstra que uma exposição ambiental específica altere clinicamente a concentração de todo e qualquer psicofármaco; a discussão acima refere-se especificamente a substratos da CYP1A2, e não deve ser generalizada a fármacos metabolizados por outras isoenzimas. Essa distinção não deve ser tratada como fenômeno clínico estabelecido para o conjunto dos psicofármacos, mas como hipótese mecanística com apoio farmacológico direto para uma classe específica, e lacuna de investigação para as demais – distinção que constitui uma das principais contribuições críticas desta revisão.

3.6 Síntese dos níveis de evidência e lacunas

A integração dos estudos permite hierarquizar a sustentação das evidências. As associações entre poluição atmosférica e depressão apresentam suporte epidemiológico relevante (BRAITHWAITE et al., 2019; LIU et al., 2021), ainda que atravessado por fatores de confusão socioeconômicos já discutidos. Os mecanismos de estresse oxidativo, atividade glial e disfunção mitocondrial têm sustentação experimental consistente, porém inespecífica quanto ao contaminante (IQUBAL et al., 2020; CULMSEE et al., 2019; MORRIS; BERK, 2015). Os efeitos sobre o desenvolvimento neural são plausíveis nas janelas gestacional e perinatal (ROCK; PATISAUL, 2018; LAGOSTENA et al., 2025), e – como discutido na seção 3.2 – a janela geriátrica constitui extremidade de vulnerabilidade simetricamente relevante, ainda pouco explorada. A relação entre contaminantes e eixo intestino–cérebro é promissora, mas insuficiente para cadeia causal definitiva (AITBALI et al., 2018; SINGH et al., 2022). A influência sobre a resposta aos psicofármacos, por fim, tem no eixo PAH–CYP1A2–antipsicóticos seu exemplo mecanístico mais consolidado, mas permanece, para as demais classes farmacológicas, predominantemente hipotética.

Permanecem lacunas relevantes: (i) a dificuldade de mensurar exposições múltiplas e prolongadas; (ii) a distância entre doses experimentais e níveis de exposição humana; (iii) a necessidade de caracterizar janelas de vulnerabilidade ao longo de toda a vida, incluindo o envelhecimento; (iv) a escassez de estudos integrando toxicologia, farmacocinética, psiquiatria e epidemiologia; e (v) a subutilização de dados de vigilância em animais sentinela como ferramenta de biomonitoramento ambiental compartilhado, coerente com a perspectiva de Saúde Única adotada neste trabalho (HUMBOLDT-DACHROEDEN; MANTOVANI, 2021).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise narrativa crítica da literatura permitiu identificar relações relevantes entre contaminantes ambientais, alterações neurobiológicas, mecanismos neuroinflamatórios e desfechos relacionados à saúde mental, respondendo à questão de pesquisa proposta na Introdução a partir dos quatro elementos que a delimitaram: exposição ambiental, mecanismos neurobiológicos, desfechos neuropsiquiátricos e possível implicação farmacológica. Os achados indicam que diferentes classes de contaminantes podem interferir em processos como estresse oxidativo, atividade glial, função mitocondrial, integridade da barreira hematoencefálica e comunicação entre intestino e cérebro, configurando mecanismos potencialmente relevantes para alterações da função do sistema nervoso – convergência sintetizada na Tabela 1, que reuniu também, para cada estudo experimental, o modelo biológico e a dose ou exposição avaliada, de modo a situar a plausibilidade de cada achado dentro de seus próprios limites de tradução para a realidade humana.

Entre os contaminantes analisados, a poluição atmosférica apresenta as evidências epidemiológicas mais robustas: revisões sistemáticas e meta-análises associaram material particulado a depressão, ansiedade e risco de suicídio, ainda que persistam limitações relacionadas à heterogeneidade metodológica, à mensuração da exposição, ao confundimento residual e, especificamente, a fatores de confusão socioeconômicos e ocupacionais – urbanização, nível socioeconômico e condições de trabalho – que covariam com a exposição e exigem cautela na leitura causal dessas associações. Já os estudos experimentais com pesticidas e outros agentes demonstram alterações envolvendo células gliais, processos inflamatórios, estresse oxidativo e desenvolvimento neural, mas a distância entre modelos experimentais e condições reais de exposição humana exige cautela interpretativa – plausibilidade biológica não deve ser confundida com causalidade clínica.

Essa distinção entre níveis de evidência mostrou-se particularmente necessária ao longo de todo o curso de vida considerado nesta revisão. Se a janela perinatal já é reconhecida na literatura como período de maior vulnerabilidade ao desenvolvimento neural, a análise aqui conduzida avançou ao incorporar a extremidade oposta do curso de vida: no envelhecimento, a convergência entre carga ambiental cumulativa, neuroinflamação basal crônica (*inflammaging*) e declínio funcional da atividade do citocromo P450 hepático e cerebral posiciona a população geriátrica como modelo biológico potencialmente mais suscetível tanto à falha terapêutica quanto à toxicidade medicamentosa mediada pelo ambiente –

achado que amplia, para além do desenvolvimento inicial, a compreensão do exposoma como fenômeno cumulativo ao longo de toda a vida.

A literatura sobre o eixo microbiota–intestino–cérebro acrescenta dimensão relevante à compreensão dos efeitos ambientais sobre o sistema nervoso: contaminantes específicos podem alterar a microbiota e associar-se a alterações comportamentais em modelos animais, sem que existam, contudo, evidências suficientes para estabelecer relação causal geral entre exposição ambiental, disbiose e transtornos neuropsiquiátricos em humanos. Quanto à resposta aos psicofármacos – eixo que justifica o enfoque farmacológico proposto no título deste trabalho –, identificou-se base biologicamente plausível e, em um caso específico, mecanisticamente consolidada: a indução da isoenzima CYP1A2 por hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, alterando a farmacocinética de antipsicóticos como clozapina e olanzapina, constitui o exemplo mais direto disponível na literatura atual de como um contaminante ambiental pode modular clinicamente a resposta a um psicofármaco. Essa evidência, contudo, não deve ser generalizada: para o conjunto dos psicofármacos e das demais classes de contaminantes, a base permanece insuficiente para afirmar, de forma clinicamente estabelecida, que a exposição ambiental provoque redução da resposta terapêutica ou refratariedade farmacológica – distinção entre hipótese mecanística consolidada para uma classe específica e lacuna de investigação para as demais que constitui uma das principais contribuições críticas desta revisão.

Conclui-se, portanto, que existe base científica consistente para investigar a interação entre ambiente e neurobiologia, embora seus componentes apresentem níveis distintos de sustentação: mais desenvolvidos para mecanismos neurobiológicos específicos e para certas associações epidemiológicas, e ainda incipientes quanto à possível modulação farmacológica de forma ampla. A perspectiva da Saúde Única contribui para integrar esses achados ao reconhecer que contaminantes ambientais circulam entre compartimentos ecológicos e afetam organismos em diferentes níveis – não apenas conceitualmente, mas de forma operacionalizável: animais sentinela, espécies silvestres ou domésticas que compartilham ambiente, água e cadeia alimentar com os seres humanos, oferecem sistema de alerta precoce para riscos ambientais compartilhados, cuja subutilização na literatura revisada representa lacuna concreta de pesquisa e, ao mesmo tempo, a aplicação mais genuína do referencial de Saúde Única adotado neste trabalho. Compreender a saúde mental como parte de uma rede de relações entre ambiente, animais e seres humanos, sem reduzi-la a uma causa ambiental isolada, é, portanto, tanto um compromisso teórico quanto um programa de pesquisa ainda a ser plenamente executado.

Recomenda-se, por fim, o desenvolvimento de estudos interdisciplinares que integrem epidemiologia ambiental, toxicologia, neurociência, microbiologia, farmacologia, psiquiatria e vigilância veterinária – incluindo desenhos longitudinais, avaliação de exposições múltiplas e cumulativas ao longo de todo o curso de vida, biomonitoramento com animais sentinela e investigações farmacocinéticas e farmacodinâmicas direcionadas a populações geriátricas e a outras classes de psicofármacos além dos substratos da CYP1A2 –, capazes de precisar quais exposições têm relevância clínica e quais mecanismos efetivamente participam da relação entre ambiente e saúde mental. A literatura disponível sustenta, assim, a necessidade de ampliar essa agenda de pesquisa, reafirmando a importância de diferenciar associação, plausibilidade mecanística e causalidade como requisito fundamental para subsidiar estratégias de prevenção ambiental e investigação clínica no campo da saúde mental.

REFERÊNCIAS

- AITBALLI, Yassine; BA-M'HAMED, Saadia; ELHIDAR, Najoua; NAFIS, Ahmed; SORAA, Nabila; BENNIS, Mohamed. Glyphosate based-herbicide exposure affects gut microbiota, anxiety and depression-like behaviors in mice. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 67, p. 44-49, 2018. DOI: 10.1016/j.ntt.2018.04.002.
- BRAITHWAITE, Isobel; ZHANG, Shuo; KIRKBRIDE, James B.; OSBORN, David P. J.; HAYES, Joseph F. Air pollution (particulate matter) exposure and associations with depression, anxiety, bipolar, psychosis and suicide risk: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*, v. 127, n. 12, 126002, 2019. DOI: 10.1289/EHP4595.
- BURKE, Richard D.; TODD, Spencer W.; LUMSDEN, Eric; MULLINS, Roger J.; MAMCZARZ, Jacek; FAWCETT, William P.; GULLAPALLI, Rao P.; RANDALL, William R.; PEREIRA, Edna F. R.; ALBUQUERQUE, Edson X. Developmental neurotoxicity of the organophosphorus insecticide chlorpyrifos: from clinical findings to preclinical models and potential mechanisms. *Journal of Neurochemistry*, v. 142, suppl. 2, p. 162-177, 2017. DOI: 10.1111/jnc.14077.
- CULMSEE, Carsten; MICHELS, Susanne; SCHEU, Stefanie; AROLT, Volker; DANNLOWSKI, Udo; ALFERINK, Judith. Mitochondria, microglia, and the immune system—how are they linked in affective disorders? *Frontiers in Psychiatry*, v. 9, 739, 2019. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00739.
- DANIEL, Władysława A.; BROMEK, Ewa; DANEK, Przemysław J.; HADUCH, Anna. The mechanisms of interactions of psychotropic drugs with liver and brain cytochrome P450 and their significance for drug effect and drug-drug interactions. *Biochemical Pharmacology*, v. 199, 115006, 2022. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115006.
- DE LEON, Jose; DIAZ, Francisco J. Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatric Services*, v. 55, n. 5, p. 491-493, 2004. DOI: 10.1176/appi.ps.55.5.491.
- FRANCESCHI, Claudio; BONAFÈ, Massimiliano; VALENSIN, Silvana; OLIVIERI, Fabiola; DE LUCA, Mariastella; OTTAVIANI, Enzo; DE BENEDICTIS, Giovanna. Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 908, p. 244-254, 2000. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
- FRANCESCHI, Claudio; GARAGNANI, Paolo; PARINI, Paolo; GIULIANI, Cristina; SANTORO, Aurelia. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 14, n. 10, p. 576-590, 2018. DOI: 10.1038/s41574-018-0059-4.
- FREYBERG, Zachary; LEBOYER, Marion; PENNINX, Brenda W. J. H.; LOGAN, Ryan W. Editorial: neuroinflammation, metabolism, and psychiatric disorders. *Frontiers in Psychiatry*, v. 13, 1060948, 2022. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.1060948.
- GARCIA, Stephanie J.; SEIDLER, Frederic J.; SLOTKIN, Theodore A. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: targeting glial cells. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v. 19, n. 3, p. 455-461, 2005. DOI: 10.1016/j.etap.2004.12.007.
- GENOVESE, Tiziana; SIRACUSA, Rosalba; FUSCO, Roberta; D'AMICO, Ramona; IMPELLIZZERI, Daniela; PERITORE, Alessio Filippo; CRUPI, Rosalia; GUGLIANDOLO, Enrico; MORABITO, Rossana; CUZZOCREA, Salvatore; TROVATO SALINARO, Angela; CORDARO, Marika; DI PAOLA, Rosanna. Atrazine inhalation causes neuroinflammation, apoptosis and accelerating brain aging. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 15, 7938, 2021. DOI: 10.3390/ijms22157938.
- HUMBOLDT-DACHROEDEN, Sarah; MANTOVANI, Alberto. Assessing environmental factors within the One Health approach. *Medicina*, v. 57, n. 3, 240, 2021. DOI: 10.3390/medicina57030240.
- IQUBAL, Ashif; AHMED, Musheer; AHMAD, Shahnawaz; SAHOO, Chita Ranjan; IQUBAL, Mohammad Kashif; HAQUE, Syed Ehtaishamul. Environmental neurotoxic pollutants: review. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 27, p. 41175-41198, 2020. DOI: 10.1007/s11356-020-10539-z.
- KLOTZ, Ulrich. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*, v. 41, n. 2, p. 67-76, 2009. DOI: 10.1080/03602530902722679.
- LAGOSTENA, Laura; MAGNELLI, Valeria; ROTONDO, Davide; DONDERO, Francesco. Persistent pollutants and the developing brain: the role of PFAS in neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 19, 1696173, 2025. DOI: 10.3389/fncel.2025.1696173.

LIU, Qisijing; WANG, Wanzhou; GU, Xuelin; DENG, Furong; WANG, Xueqin; LIN, Hualiang; GUO, Xinbiao; WU, Shaowei. Association between particulate matter air pollution and risk of depression and suicide: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 28, n. 8, p. 9029-9049, 2021. DOI: 10.1007/s11356-021-12357-3.

MORRIS, Gerwyn; BERK, Michael. The many roads to mitochondrial dysfunction in neuroimmune and neuropsychiatric disorders. *BMC Medicine*, v. 13, 68, 2015. DOI: 10.1186/s12916-015-0310-y.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n. 71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

RABINOWITZ, Peter M.; GORDON, Zimra; HOLMES, Rebecca; TAYLOR, Bruce; WILCOX, Marnie; CHUDNOV, Daniel et al. Animals as sentinels of human environmental health hazards: an evidence-based analysis. *EcoHealth*, v. 2, n. 1, p. 26-37, 2005. DOI: 10.1007/s10393-004-0151-1.

REIF, John S. Animal sentinels for environmental and public health. *Public Health Reports*, v. 126, suppl. 1, p. 50-57, 2011.

ROCK, Kylie D.; PATISAUL, Heather B. Environmental mechanisms of neurodevelopmental toxicity. *Current Environmental Health Reports*, v. 5, n. 1, p. 145-157, 2018. DOI: 10.1007/s40572-018-0185-0.

SINGH, Samradhi; SHARMA, Poonam; PAL, Namrata; KUMAWAT, Manoj; SHUBHAM, Swasti; SARMA, Devojit Kumar; TIWARI, Rajnarayan R.; KUMAR, Manoj; NAGPAL, Ravinder. Impact of environmental pollutants on gut microbiome and mental health via the gut-brain axis. *Microorganisms*, v. 10, n. 7, 1457, 2022. DOI: 10.3390/microorganisms10071457.

SOTANIEMI, Eero A.; ARRANTO, Arno J.; PELKONEN, Olavi; PASANEN, Markku. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 61, n. 3, p. 331-339, 1997. DOI: 10.1016/S0009-9236(97)90166-1.

TSUDA, Yuki; SARUWATARI, Junji; YASUI-FURUKORI, Norio. Meta-analysis: the effects of smoking on the metabolism of clozapine and olanzapine. *BMJ Open*, v. 4, n. 3, e004216, 2014. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004216.

XU, Peixin; LIU, Bingchun; CHEN, Hong; WANG, Huizeng; GUO, Xin; YUAN, Jianlong. PAHs as environmental pollutants and their neurotoxic effects. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, v. 283, 109975, 2024. DOI: 10.1016/j.cbpc.2024.109975.

ZUNDEL, Cynthia G. et al. Air pollution, depressive and anxiety disorders, and brain effects: a systematic review. *NeuroToxicology*, v. 93, p. 272-300, 2022. DOI: 10.1016/j.neuro.2022.10.011.