

A interação gene-ambiente e a farmacogenética na psiquiatria de precisão: revisão sistemática sobre vulnerabilidade epigenética e resposta terapêutica

The gene-environment interaction and pharmacogenetics in precision psychiatry: a systematic review of epigenetic vulnerability and therapeutic response

Yasmim Dantas Fernandes¹

RESUMO

A presente pesquisa aborda a etiologia dos transtornos mentais a partir de uma perspectiva multifatorial, considerando a interação entre predisposição genética, fatores ambientais e mecanismos de neuroplasticidade. Trata-se de uma revisão sistemática conduzida conforme as recomendações do protocolo PRISMA, com busca nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e PsycINFO. Evidências indicam que a patologia psiquiátrica não se limita à hereditariedade passiva, estando associada a alterações na conectividade neural decorrentes da interação gene-ambiente (GxE), que modula a vulnerabilidade individual ao adoecimento mental. Nesse contexto, a epigenética desempenha papel fundamental ao regular a expressão gênica em resposta a estímulos ambientais, como estresse crônico e experiências adversas precoces. Paralelamente, a farmacogenética tem se destacado como ferramenta promissora na personalização do tratamento, ao demonstrar que variações genéticas influenciam significativamente a resposta aos psicofármacos. Dessa forma, a psiquiatria de precisão emerge como um novo paradigma, integrando dados genômicos, epigenéticos e neurobiológicos para otimizar estratégias terapêuticas. Assim, a presente revisão busca analisar evidências científicas sobre esses mecanismos, contribuindo para o avanço de abordagens mais individualizadas, com potencial para reduzir a refratariedade terapêutica e promover melhores desfechos clínicos.

¹Yasmim Dantas Fernandes, Biomedicina, UNEX, Vitória da Conquista – BA.

Palavras-Chave: Estresse tóxico. Farmacogenômica. Neurodesenvolvimento. Psiquiatria de Precisão; Epigenética; Sobrecarga Alostática; Interação Gene-Ambiente.

Abstract

This study addresses the etiology of mental disorders from a multifactorial perspective, considering the interaction between genetic predisposition, environmental factors, and neuroplasticity mechanisms. It is a systematic review conducted in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines, with searches performed in the PubMed, Scopus, Web of Science, and PsycINFO databases. Evidence suggests that psychiatric pathology is not limited to passive heredity but is associated with alterations in neural connectivity resulting from gene–environment interaction (GxE), which modulates individual vulnerability to mental illness. In this context, epigenetics plays a fundamental role by regulating gene expression in response to environmental stimuli, such as chronic stress and early-life adversity. Additionally, pharmacogenetics has emerged as a promising tool for treatment personalization, demonstrating that genetic variations significantly influence responses to psychotropic medications. Thus, precision psychiatry emerges as a new paradigm, integrating genomic, epigenetic, and neurobiological data to optimize therapeutic strategies. Therefore, this review aims to analyze scientific evidence on these mechanisms, contributing to the advancement of more individualized approaches, with the potential to reduce treatment resistance and improve clinical outcomes.

Keywords: Toxic stress; Pharmacogenomics; Neurodevelopment; Precision psychiatry; Epigenetics; Allostatic load; Gene–environment interaction.

INTRODUÇÃO

Os transtornos psiquiátricos são compreendidos como condições de etiologia multifatorial complexa, resultantes da interação entre predisposição genética, fatores ambientais e alterações neurobiológicas dinâmicas. Nesse contexto, o presente estudo abordou a interação gene-ambiente associada à farmacogenética na psiquiatria de precisão, considerando que as patologias mentais não se limitaram à hereditariedade passiva, mas também estiveram relacionadas a alterações na conectividade neural decorrentes da influência ambiental sobre a expressão gênica (Caspi et al., 2003; Uher, 2014). Evidências científicas

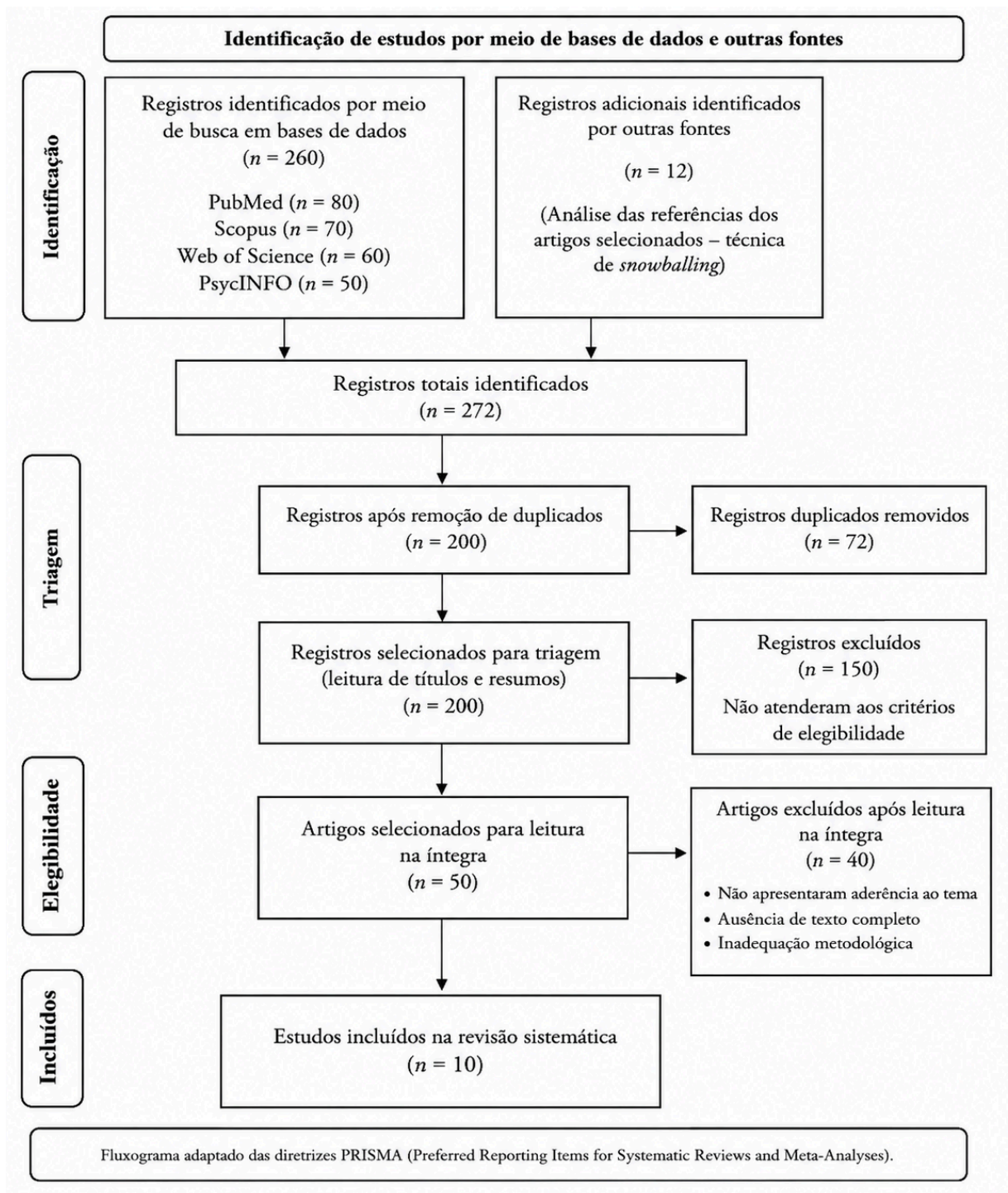
indicam que fatores ambientais, como estresse crônico e experiências adversas precoces, exerceram papel determinante na modulação da vulnerabilidade a transtornos mentais por meio de mecanismos epigenéticos que regulam a expressão gênica (Tsankova et al., 2007; McGowan et al., 2009). A relevância desta investigação justificou-se pela necessidade de superar modelos terapêuticos padronizados, frequentemente baseados em tentativa e erro, em direção a abordagens mais individualizadas e eficazes, especialmente diante da elevada incidência de refratariedade terapêutica observada na prática clínica. Nesse sentido, a farmacogenética emergiu como uma ferramenta promissora ao demonstrar que variações genéticas influenciaram significativamente a resposta aos psicofármacos, especialmente no que se refere ao metabolismo de medicamentos e à interação com receptores neuronais (Bousman; Müller, 2018; Fabbri et al., 2020).

Diante desse cenário, o problema de pesquisa consistiu em compreender de que maneira a interação entre predisposição genética, mecanismos epigenéticos e fatores ambientais influenciou a vulnerabilidade neurobiológica e a resposta terapêutica em transtornos psiquiátricos, bem como de que forma a farmacogenética poderia ser utilizada como ferramenta preditiva para otimizar a eficácia dos tratamentos no contexto da psiquiatria de precisão. Assim, o objetivo primário deste estudo foi analisar a convergência entre a predisposição genética, as alterações neurocientíficas e as variáveis ambientais na resposta ao tratamento farmacológico. Como objetivos secundários, buscou-se descrever os mecanismos epigenéticos pelos quais o ambiente modulou os circuitos neurais em indivíduos vulneráveis, investigar como a farmacogenética pôde auxiliar na eficácia de psicofármacos, contribuindo para a redução da refratariedade terapêutica, e discutir a importância da neurociência na identificação de biomarcadores capazes de auxiliar no diagnóstico precoce de transtornos de base hereditária (Nestler et al., 2016; Manchia; Murri, 2023). Dessa forma, a presente revisão sistemática foi estruturada com o intuito de integrar evidências científicas e contribuir para o avanço da psiquiatria de precisão, promovendo intervenções terapêuticas mais eficazes, seguras e alinhadas à neurobiologia individual dos pacientes (INSEL; CUTHBERT, 2015; FERNANDES et al., 2017).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com abordagem qualitativa e caráter exploratório-descritivo, desenvolvida com o objetivo de analisar, integrar e interpretar evidências científicas relacionadas à interação gene-ambiente e, aos mecanismos epigenéticos

e à farmacogenética no contexto da psiquiatria de precisão. A condução deste estudo fundamentou-se nas recomendações do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), amplamente reconhecido como padrão internacional para revisões sistemáticas, assegurando rigor metodológico, transparência no processo de seleção dos estudos, reprodutibilidade dos resultados e minimização de vieses.



A busca bibliográfica foi realizada de forma sistemática nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e PsycINFO, selecionadas por sua relevância, abrangência e credibilidade nas áreas da biomedicina, psiquiatria, neurociência e psicologia. A estratégia de busca foi estruturada a partir da combinação de descritores controlados (MeSH – Medical Subject Headings) e termos livres em língua inglesa, com o objetivo de maximizar a sensibilidade e a especificidade da busca. Os descritores foram combinados por operadores booleanos AND e OR, conforme a seguinte equação:

(“gene environment interaction” OR GxE) AND (epigenetics OR “epigenetic mechanisms”) AND (pharmacogenetics OR pharmacogenomics) AND (“precision psychiatry” OR “personalized psychiatry”) AND (“psychiatric disorders” OR depression OR schizophrenia OR bipolar disorder).

Essa estratégia foi aplicada de forma padronizada em todas as bases de dados, respeitando as especificidades de cada plataforma. Adicionalmente, foram utilizados filtros para delimitação por período de publicação, idioma e tipo de estudo.

O recorte temporal adotado compreendeu os anos de 2003 a 2025, considerando os avanços significativos na área a partir da consolidação dos estudos sobre interação gene-ambiente, epigenética e farmacogenética. Foram incluídos estudos originais, revisões sistemáticas e meta-análises que abordassem diretamente esses temas no contexto dos transtornos psiquiátricos, como depressão maior, transtorno bipolar e esquizofrenia. Apenas artigos publicados em inglês, português ou espanhol, com acesso ao texto completo e revisados por pares, foram considerados.

Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, comentários científicos, revisões narrativas sem metodologia definida, estudos exclusivamente em modelos animais ou celulares sem aplicabilidade translacional, artigos sem acesso ao texto completo, estudos fora do período definido sem relevância histórica e trabalhos com baixa qualidade metodológica.

O processo de triagem foi conduzido em etapas sequenciais: leitura dos títulos, leitura dos resumos e leitura na íntegra dos artigos potencialmente elegíveis. A seleção foi realizada de forma criteriosa, com base nos critérios previamente estabelecidos, garantindo a consistência metodológica. Os estudos foram classificados como incluídos ou excluídos conforme sua aderência ao tema e qualidade científica.

A extração de dados foi realizada por meio de instrumento padronizado, contemplando informações como autoria, ano de publicação, periódico, tipo de estudo, população, objetivos e principais resultados. Esses dados foram organizados em quadros analíticos, permitindo a

comparação entre os estudos e a identificação de padrões, convergências e lacunas na literatura.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada com base em critérios reconhecidos na literatura científica, considerando aspectos como delineamento do estudo, consistência dos resultados, controle de vieses e clareza metodológica. Além disso, foi realizada análise do risco de viés, levando em conta fatores como seleção da amostra, métodos de coleta de dados e possíveis interferências externas.

A análise dos dados foi conduzida por meio de síntese qualitativa narrativa, com organização temática dos achados em três eixos principais: interação gene-ambiente, mecanismos epigenéticos e farmacogenética. Essa abordagem permitiu a integração crítica das evidências e a compreensão das relações entre os fatores estudados. A realização de meta-análise não foi possível devido à heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, o que inviabilizaria a combinação estatística dos resultados.

Ao final, foram incluídos 10 estudos na presente revisão sistemática, sendo excluídos 190 artigos ao longo das etapas de triagem e elegibilidade. Embora esse número seja adequado para uma análise qualitativa aprofundada, representa uma limitação no que se refere à generalização dos resultados.

Entre as principais limitações deste estudo, destacam-se a heterogeneidade metodológica dos artigos incluídos, as diferenças nas populações analisadas, a variabilidade nos métodos de investigação genética e epigenética e a possível presença de viés de publicação. Além disso, a restrição de idioma e o acesso limitado a alguns textos completos podem ter contribuído para a exclusão de estudos relevantes. Ressalta-se ainda que a rápida evolução das áreas de farmacogenômica e psiquiatria de precisão exige atualização constante das evidências, reforçando a necessidade de novos estudos com maior robustez metodológica.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Autoria / Ano	Periódico	Tipo de Estudo	População	Objetivo	Principais Resultados	Conclusões	Limitações
Caspi et al., 2003	Science	Estudo longitudinal	847 indivíduos (coorte)	Avaliar a interação gene-ambiente na depressão	Polimorfismo 5-HTTLPR associado à maior vulnerabilidade sob estresse	A interação GxE influencia diretamente o risco de depressão	Foco em um único gene; variáveis ambientais complexas
McGowan et al., 2009	Nature Neuroscience	Estudo epigenético	Tecidos cerebrais humanos (pós-morte)	Investigar efeitos do trauma infantil na expressão gênica	Alterações no gene NR3C1 associadas ao abuso	O ambiente modula a expressão gênica por mecanismos epigenéticos	Amostra reduzida; estudo retrospectivo
Mandelli & Serretti, 2013	Clinical Neuropsychiatry	Revisão sistemática	Diversos estudos	Analisar interação GxE na depressão	Evidência da modulação ambiental da genética	GxE é fator central na vulnerabilidade psiquiátrica	Heterogeneidade dos estudos analisados
Uher, 2014	World Psychiatry	Revisão	Diversos estudos	Avaliar GxE em transtornos mentais	Interação genética-ambiente como base etiológica	GxE influencia risco, evolução e resposta terapêutica	Falta de padronização metodológica
Nestler et al., 2016	JAMA Psychiatry	Revisão	Estudos experimentais e clínicos	Explorar epigenética na depressão	Estresse altera expressão gênica e circuitos neurais	Epigenética é mediadora da plasticidade neural	Limitação na aplicação clínica direta
Bousman & Müller, 2018	Psychiatric Genetics	Revisão	Pacientes com depressão	Avaliar farmacogenética em antidepressivos	Genes CYP2D6 e CYP2C19 influenciam resposta	Farmacogenética melhora a individualização terapêutica	Variabilidade entre populações
Fabbri et al., 2020	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Revisão sistemática	Diversos estudos clínicos	Analisar farmacogenética em psiquiatria	Variantes genéticas influenciam eficácia e efeitos adversos	Farmacogenética reduz tentativa e erro terapêutico	Diferenças metodológicas entre estudos
Fernandes et al., 2017	Molecular Psychiatry	Revisão	Diversos estudos	Discutir psiquiatria de precisão	Integração genética melhora decisões clínicas	Psiquiatria de precisão é abordagem promissora	Limitação na implementação clínica
Porcelli et al., 2011	J Psychiatry Neuroscience	Revisão	Pacientes com depressão	Avaliar farmacogenética antidepressiva	Genes serotoninérgicos influenciam resposta	Biomarcadores genéticos podem prever resposta	Resultados inconsistentes entre estudos
Manchia & Murri, 2023	Journal of Affective Disorders	Revisão	Estudos clínicos e genéticos	Avaliar farmacogenômica	Redução da tentativa e erro terapêutico	Farmacogenômica melhora desfechos clínicos	Necessidade de maior validação clínica

A análise individual dos estudos selecionados permitiu compreender, de forma aprofundada, como a interação gene-ambiente, os mecanismos epigenéticos e a farmacogenética contribuem para a etiologia e o tratamento dos transtornos psiquiátricos. De modo geral, os estudos convergiram ao demonstrar que a vulnerabilidade ao adoecimento mental não decorre de fatores isolados, mas de uma complexa rede de interações biológicas e ambientais, na qual múltiplos sistemas regulatórios atuam de forma integrada.

O estudo de Caspi et al. (2003) representou um marco na psiquiatria molecular ao demonstrar que indivíduos portadores de variantes específicas do gene do transportador de serotonina (*5-HTTLPR*) apresentaram maior suscetibilidade ao desenvolvimento de depressão quando expostos a eventos estressores. Esse achado evidenciou que a predisposição genética, isoladamente, não determinou o adoecimento, mas interagiu diretamente com fatores

ambientais, reforçando o modelo da interação gene-ambiente (GxE). Entretanto, uma limitação importante desse estudo refere-se ao foco em um único polimorfismo genético, o que não contempla a complexidade poligênica dos transtornos psiquiátricos. Além disso, estudos posteriores sugeriram resultados parcialmente inconsistentes, indicando a necessidade de replicações em diferentes populações.

Corroborando essa perspectiva, Uher (2014) destacou que a interação entre fatores genéticos e ambientais constituiu um dos principais mecanismos subjacentes à variabilidade clínica dos transtornos psiquiátricos, influenciando tanto o risco quanto a evolução e a resposta ao tratamento. O autor reforçou que a heterogeneidade clínica observada entre pacientes pode ser explicada, em parte, por diferenças na exposição ambiental e na expressão genética. Contudo, apontou a necessidade de maior padronização metodológica entre os estudos, evidenciando uma limitação recorrente na literatura, especialmente no que se refere à definição de variáveis ambientais e à mensuração de desfechos clínicos.

No campo da epigenética, McGowan et al. (2009) demonstraram que experiências adversas na infância podem provocar alterações epigenéticas duradouras, especialmente no gene do receptor de glicocorticoides (*NR3C1*), afetando a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Esses resultados reforçaram a ideia de que o ambiente exerce influência direta sobre a expressão gênica, mediando respostas neuroendócrinas ao estresse. No entanto, a utilização de amostras post-mortem e o tamanho reduzido da amostra constituem limitações importantes para a generalização dos achados, além de não permitirem inferências causais diretas.

De forma complementar, Nestler et al. (2016) destacaram que o estresse crônico promove alterações epigenéticas em regiões cerebrais associadas à regulação emocional, como o hipocampo e o córtex pré-frontal, contribuindo para alterações na plasticidade neural e na conectividade sináptica. Esses achados sustentam a hipótese de que os transtornos psiquiátricos estão associados a redes neurais desadaptadas. Apesar da robustez teórica, os autores ressaltaram a limitação na aplicação clínica direta desses achados, evidenciando a necessidade de mais estudos translacionais que conectem os dados experimentais à prática clínica.

A revisão sistemática de Mandelli e Serretti (2013) consolidou evidências de que a interação gene-ambiente desempenha papel relevante na depressão, demonstrando que fatores ambientais podem amplificar ou atenuar os efeitos de variantes genéticas. Contudo, a heterogeneidade dos estudos incluídos, tanto em termos metodológicos quanto populacionais,

representou uma limitação significativa para a padronização dos resultados e para a construção de modelos preditivos consistentes.

No âmbito da farmacogenética, Bousman e Müller (2018) evidenciaram que variações genéticas em enzimas do sistema citocromo P450, como *CYP2D6* e *CYP2C19*, impactam diretamente o metabolismo dos antidepressivos, influenciando a eficácia e os efeitos adversos. Esses achados reforçam a importância da individualização terapêutica. Entretanto, a variabilidade genética entre diferentes grupos étnicos e populacionais representa um desafio para a aplicação universal desses testes, exigindo validação em diferentes contextos clínicos.

De maneira semelhante, Fabbri et al. (2020) demonstraram que polimorfismos genéticos estão associados à variabilidade na resposta aos psicofármacos, contribuindo para a compreensão da refratariedade terapêutica observada em parte dos pacientes. Ainda assim, diferenças metodológicas entre os estudos analisados, bem como a ausência de protocolos padronizados para a aplicação clínica da farmacogenética, dificultam a consolidação de diretrizes terapêuticas baseadas em evidências robustas.

Além disso, Porcelli et al. (2011) destacaram o papel de genes relacionados ao sistema serotoninérgico, como *SLC6A4* e *HTR2A*, na modulação da resposta antidepressiva, sugerindo que biomarcadores genéticos podem ser utilizados como preditores de eficácia terapêutica. Contudo, a inconsistência dos resultados entre diferentes estudos indica que esses marcadores ainda não possuem aplicabilidade clínica consolidada, reforçando a necessidade de investigações adicionais.

No contexto da psiquiatria de precisão, Fernandes et al. (2017) enfatizaram a necessidade de integrar dados genéticos, epigenéticos e neurobiológicos para melhorar a tomada de decisão clínica, reduzindo a abordagem empírica tradicional. Apesar disso, os autores destacaram desafios importantes relacionados à implementação dessas tecnologias na rotina clínica, incluindo custos, acesso a testes genéticos e necessidade de capacitação profissional.

Por fim, Manchia e Murri (2023) reforçaram que a farmacogenômica representa uma ferramenta promissora para a personalização do tratamento farmacológico, reduzindo a necessidade de tentativa e erro e melhorando os desfechos clínicos. Entretanto, destacaram a necessidade de validação clínica mais ampla, bem como a integração desses dados em sistemas de suporte à decisão clínica.

De forma geral, a análise conjunta dos estudos permitiu concluir que a interação gene-ambiente, mediada por mecanismos epigenéticos e modulada por fatores

farmacogenéticos, desempenha papel central tanto na etiologia quanto na resposta ao tratamento dos transtornos psiquiátricos. Essa integração evidencia que os transtornos mentais devem ser compreendidos sob uma perspectiva sistêmica e dinâmica, na qual fatores biológicos e ambientais interagem continuamente ao longo da vida.

No campo da Biomedicina, os resultados desta revisão apresentam elevada relevância, ao contribuir para o avanço do conhecimento sobre os mecanismos moleculares e celulares envolvidos nos transtornos psiquiátricos. A integração entre genética, epigenética e farmacogenética fortalece a atuação do biomédico na pesquisa translacional, especialmente no desenvolvimento de biomarcadores diagnósticos e na implementação de estratégias terapêuticas personalizadas. Além disso, esses achados impulsionam o desenvolvimento da medicina de precisão, promovendo intervenções mais eficazes, seguras e direcionadas às características individuais dos pacientes.

Adicionalmente, destaca-se o potencial da integração com tecnologias emergentes, como a inteligência artificial, na análise de dados genômicos e clínicos. A utilização de algoritmos avançados pode auxiliar na identificação de padrões complexos relacionados à resposta terapêutica, ampliando as possibilidades de aplicação da farmacogenômica na prática clínica.

Apesar dos avanços, a literatura ainda apresenta limitações importantes, como o número reduzido de estudos com alto nível de evidência, a heterogeneidade metodológica, a dificuldade de replicação dos resultados e os desafios na aplicação clínica dos achados. Dessa forma, ressalta-se a necessidade de estudos futuros mais robustos, com maior padronização metodológica e foco na aplicabilidade clínica.

Dessa forma, esta revisão evidencia benefícios significativos tanto para o meio científico quanto para a prática clínica, ao contribuir para a compreensão da complexidade dos transtornos mentais e para o aprimoramento das estratégias terapêuticas. Contudo, reforça-se a necessidade de avanços contínuos na pesquisa, especialmente no contexto da psiquiatria de precisão, a fim de viabilizar a implementação efetiva desses conhecimentos na prática profissional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática permitiu analisar de forma integrada e aprofundada a relação entre predisposição genética, fatores ambientais e alterações neurobiológicas na etiologia dos transtornos psiquiátricos, bem como sua influência direta na resposta ao

tratamento farmacológico. A partir da análise crítica dos estudos selecionados, verificou-se que o objetivo primário deste trabalho foi plenamente alcançado, uma vez que foi possível compreender a convergência entre fatores genéticos, mecanismos neurocientíficos e variáveis ambientais na modulação da resposta terapêutica, evidenciando a complexidade e a natureza multifatorial dos transtornos mentais.

Da mesma forma, os objetivos secundários foram satisfatoriamente atingidos. Observou-se que os mecanismos epigenéticos desempenharam papel central na regulação da expressão gênica em resposta a estímulos ambientais, especialmente em indivíduos com maior vulnerabilidade biológica. Esses mecanismos mostraram-se fundamentais na mediação entre experiências ambientais adversas, como estresse crônico e trauma precoce, e alterações duradouras na plasticidade neural, contribuindo para o desenvolvimento e a manutenção dos transtornos psiquiátricos. Além disso, evidenciou-se que a farmacogenética constitui uma ferramenta promissora na predição da resposta aos psicofármacos, permitindo a identificação de perfis genéticos associados à eficácia terapêutica e à ocorrência de efeitos adversos, o que contribui significativamente para a redução da refratariedade terapêutica e para a individualização do tratamento.

Adicionalmente, destacou-se a importância da neurociência na identificação de biomarcadores moleculares e funcionais capazes de auxiliar no diagnóstico precoce e na compreensão dos transtornos de base hereditária. A integração desses biomarcadores com dados genéticos e epigenéticos representa um avanço relevante na construção de modelos explicativos mais robustos e na definição de estratégias terapêuticas mais direcionadas e eficazes.

No âmbito acadêmico, esta revisão contribui de maneira significativa para a consolidação de uma abordagem interdisciplinar no estudo dos transtornos psiquiátricos, ao integrar conhecimentos provenientes da genética, epigenética, neurociência e farmacologia. Essa articulação entre diferentes áreas do saber fortalece o campo da psiquiatria de precisão e estimula o desenvolvimento de novas linhas de pesquisa voltadas à compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes ao comportamento humano e às doenças mentais. Além disso, promove a ampliação do conhecimento científico ao evidenciar lacunas existentes na

literatura, especialmente no que se refere à padronização metodológica e à aplicação clínica dos achados.

No contexto profissional da psicologia, os achados desta revisão apresentam implicações relevantes, ao reforçar a necessidade de uma abordagem biopsicossocial ampliada, que considere não apenas aspectos comportamentais e emocionais, mas também os determinantes biológicos e genéticos do adoecimento mental. O conhecimento acerca da interação gene-ambiente e dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na psicopatologia possibilita ao profissional uma atuação mais integrada e fundamentada, favorecendo intervenções mais assertivas e individualizadas. Ademais, a incorporação desses conhecimentos contribui para o fortalecimento da prática interdisciplinar, especialmente na interface com áreas como psiquiatria, biomedicina e neurociência.

No campo da Biomedicina, as implicações clínicas desta revisão são particularmente relevantes, uma vez que evidenciam o papel estratégico do biomédico na interface entre pesquisa científica e prática clínica. A compreensão dos mecanismos moleculares, genéticos e epigenéticos envolvidos nos transtornos psiquiátricos amplia as possibilidades de atuação na identificação de biomarcadores, no desenvolvimento de testes diagnósticos e na implementação de terapias personalizadas. A farmacogenômica, nesse contexto, destaca-se como uma ferramenta essencial para a medicina de precisão, permitindo a seleção de tratamentos mais eficazes e seguros com base no perfil genético do paciente, reduzindo efeitos adversos e otimizando os resultados clínicos.

Outro aspecto de grande relevância evidenciado neste estudo refere-se ao papel emergente da Inteligência Artificial (IA) na análise e integração de dados complexos na área da saúde. A aplicação de técnicas de aprendizado de máquina e mineração de dados em grandes bancos de informações genômicas e clínicas têm possibilitado a identificação de padrões e associações que não seriam detectáveis por métodos tradicionais. Nesse sentido, a IA apresenta elevado potencial para revolucionar a farmacogenômica e a psiquiatria de precisão, ao permitir a predição mais acurada da resposta terapêutica, a identificação de novos alvos farmacológicos e o desenvolvimento de modelos preditivos personalizados. Essa integração entre tecnologia e ciência biomédica representa um avanço significativo na construção de uma medicina mais eficiente, preventiva e centrada no paciente.

Apesar dos avanços identificados, esta revisão também evidenciou limitações importantes na literatura, como o número ainda reduzido de estudos com alto nível de evidência, a heterogeneidade metodológica entre as pesquisas e os desafios relacionados à aplicação clínica dos achados. Além disso, a complexidade dos transtornos psiquiátricos e a influência de múltiplos fatores biológicos e ambientais dificultam a construção de modelos preditivos universais, ressaltando a necessidade de investigações futuras mais robustas, longitudinais e com maior diversidade populacional.

Dessa forma, conclui-se que a integração entre fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos representa um avanço significativo na compreensão dos transtornos psiquiátricos e na construção de abordagens terapêuticas mais eficazes, seguras e individualizadas. A incorporação da farmacogenômica e da inteligência artificial nesse contexto amplia as possibilidades de inovação na área da saúde, contribuindo para a consolidação da psiquiatria de precisão. Contudo, torna-se fundamental o desenvolvimento de novos estudos que aprofundem a validação clínica dessas abordagens e viabilizem sua implementação efetiva na prática profissional, promovendo, assim, melhores desfechos clínicos e maior qualidade de vida aos pacientes.

REFERÊNCIAS

- CASPI, A. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, v. 301, n. 5631, p. 386–389, 2003.
- MCGOWAN, P. O. et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in the human brain associated with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, v. 12, n. 3, p. 342–348, 2009.
- MANDELLI, L.; SERRETTI, A. Gene-environment interactions in depression. *Clinical Neuropsychiatry*, v. 10, n. 4, p. 147–154, 2013.
- BOUSMAN, C.; MÜLLER, D. Pharmacogenetics of antidepressants. *Psychiatric Genetics*, v. 28, n. 5, p. 107–117, 2018.
- FABBRI, C. et al. Pharmacogenetics of antidepressant drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 107, n. 1, p. 114–124, 2020.
- NESTLER, E. J. et al. Epigenetic mechanisms of depression. *JAMA Psychiatry*, v. 73, n. 7, p. 664–671, 2016.

UHER, R. Gene-environment interactions in severe mental illness. *World Psychiatry*, v. 13, n. 1, p. 65–72, 2014.

PORCELLI, S. et al. Pharmacogenetics of antidepressant response. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, v. 36, n. 2, p. 87–113, 2011.

FERNANDES, B. et al. Precision psychiatry. *Molecular Psychiatry*, v. 22, p. 192–199, 2017.

MANCHIA, M.; MURRI, M. Pharmacogenomics of antidepressant response. *Journal of Affective Disorders*, v. 324, p. 523–527, 2023.