

BIOMARCADORES NEUROBIOLÓGICOS EM PSIQUIATRIA: AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS

Neurobiological Biomarkers In Psychiatry: Advances In The Diagnosis And Prognosis Of Mental Disorders

José Songlei da Silva Rocha¹, Gilberto Carlos da Silva Filho², Tânia Mara Pedroso Müller³

E-mail correspondente: jrocha22a@gmail.com

Data de publicação: 08 de Maio de 2026

DOI: <http://doi.org/10.55703/27644006060121>

RESUMO

Os transtornos mentais apresentam elevada heterogeneidade clínica, sobreposição sintomatológica e trajetórias prognósticas variáveis, o que limita modelos diagnósticos baseados exclusivamente em critérios clínicos. Nesse contexto, os biomarcadores neurobiológicos têm sido investigados como ferramentas complementares para diagnóstico, prognóstico, estratificação de risco e predição de resposta terapêutica em psiquiatria. O objetivo deste estudo foi analisar evidências científicas sobre biomarcadores neurobiológicos aplicados aos transtornos mentais, com ênfase em neuroimagem, genômica, eletrofisiologia, inflamação, metabólica e proteômica. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com abordagem sistematizada, a partir de estudos publicados em bases e periódicos científicos reconhecidos internacionalmente, incluindo PubMed/MEDLINE, PubMed Central, Nature Portfolio, BMC Psychiatry, Molecular Psychiatry, Translational Psychiatry, Biological Psychiatry e periódicos correlatos. Foram incluídos 20 estudos, contemplando revisões sistemáticas, metanálises, estudos multicêntricos, estudos genômicos de associação ampla e investigações translacionais. Os resultados demonstraram que os biomarcadores genômicos e de neuroimagem apresentam maior robustez metodológica, especialmente por meio de grandes consórcios internacionais, enquanto biomarcadores eletrofisiológicos, inflamatórios, metabólicos e proteômicos mostram elevado potencial translacional, embora ainda demandem maior validação clínica. Evidenciou-se que nenhum biomarcador isolado possui validade suficiente para substituir a avaliação clínica psiquiátrica, sendo mais promissora a construção de painéis multimodais integrados. Conclui-se que os biomarcadores neurobiológicos representam uma fronteira relevante para a psiquiatria de precisão, com potencial para ampliar a compreensão fisiopatológica, qualificar o prognóstico e orientar estratégias terapêuticas individualizadas.

Palavras-chave: Biomarcadores; Transtornos mentais; Psiquiatria; Medicina de precisão.

ABSTRACT

Mental disorders present high clinical heterogeneity, symptom overlap, and variable prognostic trajectories, which limit diagnostic models based exclusively on clinical criteria. In this context, neurobiological biomarkers have been investigated as complementary tools for diagnosis, prognosis, risk stratification, and prediction of treatment response in psychiatry. This study aimed to analyze scientific evidence on neurobiological biomarkers applied to mental disorders, with emphasis on neuroimaging, genomics, electrophysiology, inflammation, metabolomics, and proteomics. This is an integrative literature review, developed with a systematized approach, based on studies published in internationally recognized scientific databases and journals, including PubMed/MEDLINE, PubMed Central, Nature Portfolio, BMC Psychiatry, Molecular Psychiatry, Translational Psychiatry, Biological Psychiatry, and related journals. Twenty studies were included, comprising systematic reviews, meta-analyses,

multicenter studies, genome-wide association studies, and translational investigations. The results showed that genomic and neuroimaging biomarkers present greater methodological robustness, especially through large international consortia, whereas electrophysiological, inflammatory, metabolomic, and proteomic biomarkers show high translational potential, although they still require further clinical validation. No isolated biomarker was found to have sufficient validity to replace psychiatric clinical assessment, making the development of integrated multimodal panels the most promising strategy. It is concluded that neurobiological biomarkers represent an important frontier for precision psychiatry, with potential to expand pathophysiological understanding, improve prognosis, and guide individualized therapeutic strategies.

Keywords: Biomarkers; Mental disorders; Psychiatry; Precision medicine.

INTRODUÇÃO

Os transtornos mentais representam um dos maiores desafios contemporâneos para os sistemas de saúde, tanto pela elevada carga global de morbidade quanto pela complexidade de seus mecanismos etiológicos, clínicos e terapêuticos. Condições como depressão maior, transtorno bipolar, esquizofrenia, transtornos de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático e transtornos relacionados ao uso de substâncias

envolvem manifestações heterogêneas, trajetórias clínicas variáveis e respostas terapêuticas frequentemente imprevisíveis. Tradicionalmente, o diagnóstico psiquiátrico tem sido fundamentado na avaliação clínica, na entrevista psicopatológica e na aplicação de critérios classificatórios baseados em sinais, sintomas, duração e prejuízo funcional. Embora esses instrumentos sejam indispensáveis para a prática clínica, ainda existem limitações

importantes relacionadas à sobreposição sintomatológica, à variabilidade individual, à ausência de marcadores objetivos amplamente validados e à dificuldade de prever curso clínico, risco de recaída e resposta ao tratamento [1,2].

Nesse contexto, os biomarcadores neurobiológicos têm recebido crescente atenção como ferramentas capazes de ampliar a precisão diagnóstica e prognóstica em psiquiatria. Em termos gerais, biomarcadores podem ser compreendidos como indicadores mensuráveis de processos biológicos normais, patológicos ou de resposta a uma intervenção terapêutica. Na psiquiatria, esses marcadores podem incluir parâmetros obtidos por neuroimagem estrutural e funcional, eletroencefalografia, genética, epigenética, proteômica, metabolômica, inflamação, neuroendocrinologia e outras abordagens integradas. O interesse por esses recursos não decorre da intenção de substituir a avaliação clínica, mas de complementar a compreensão dos transtornos mentais por meio de dados objetivos que possam auxiliar na estratificação de risco, no diagnóstico diferencial, na identificação de subtipos biológicos e na predição de desfechos terapêuticos [1,2].

A emergência da psiquiatria de precisão fortaleceu a busca por modelos que superem a classificação exclusivamente sindrômica dos transtornos mentais. Essa perspectiva considera que diferentes diagnósticos podem compartilhar vias neurobiológicas comuns, enquanto pacientes com o mesmo diagnóstico podem apresentar mecanismos fisiopatológicos distintos. Assim, a investigação de biomarcadores tem contribuído para a construção de modelos transdiagnósticos, nos quais dimensões como disfunção sináptica, conectividade cerebral alterada, neuroinflamação, vulnerabilidade genética, desregulação do metabolismo do triptofano e alterações em circuitos cortico-límbicos podem atravessar diferentes categorias diagnósticas [1-3]. Esse avanço é particularmente relevante porque muitos transtornos psiquiátricos apresentam sintomas sobrepostos, como alterações cognitivas, anedonia, impulsividade, ansiedade, retraimento social, alterações do sono e prejuízo funcional, dificultando a delimitação clínica precisa em fases iniciais.

Entre os campos mais robustos da pesquisa atual, destacam-se os biomarcadores genômicos. Estudos de associação genômica ampla e grandes consórcios internacionais demonstraram

que transtornos psiquiátricos possuem arquitetura genética complexa, poligênica e parcialmente compartilhada. A análise integrada de múltiplos transtornos evidenciou sobreposição genética entre diferentes condições, reforçando a hipótese de que parte da vulnerabilidade psiquiátrica está relacionada a fatores biológicos comuns, com expressão clínica modulada por ambiente, desenvolvimento, experiências adversas, fatores epigenéticos e trajetórias individuais [3]. Em esquizofrenia, achados genômicos implicam loci relacionados à biologia sináptica e à regulação neuronal, sugerindo que alterações em processos de comunicação neural podem estar envolvidas na fisiopatologia do transtorno [8]. No transtorno bipolar, estudos com dezenas de milhares de casos identificaram variantes associadas a vias neuronais e sinápticas, contribuindo para a compreensão da base biológica do humor patológico [9]. Na depressão maior, metanálises genômicas identificaram múltiplas variantes independentes e genes relacionados a regiões cerebrais pré-frontais e funções sinápticas, enquanto estudos multiancestrais recentes ampliaram a generalização dos achados para populações geneticamente diversas [10,11].

Além da genômica, a neuroimagem ocupa posição central na investigação dos biomarcadores em psiquiatria. Estudos multicêntricos coordenados pelo consórcio ENIGMA têm permitido avaliar alterações estruturais cerebrais em amostras de grande escala, superando limitações de estudos pequenos e aumentando a confiabilidade dos achados. Na esquizofrenia, alterações corticais distribuídas em múltiplas regiões cerebrais foram identificadas por meio de análise de milhares de indivíduos, sugerindo que o transtorno envolve modificações neuroanatômicas amplas e não restritas a uma única área cerebral [12]. Na depressão maior, alterações corticais em adultos e adolescentes, bem como distúrbios de substância branca, reforçam a participação de circuitos cerebrais associados à regulação emocional, cognição, processamento afetivo e integração de redes neurais [13,15]. No transtorno bipolar, análises de ressonância magnética indicam anormalidades corticais relacionadas ao diagnóstico, ao curso da doença, à idade, ao uso de medicamentos e à presença de sintomas psicóticos [14]. Esses achados demonstram que a neuroimagem possui potencial para caracterização neurobiológica, estratificação clínica e investigação prognóstica, embora sua aplicação diagnóstica individual ainda

dependa de validação, padronização e integração com outros marcadores [12-16].

A predição de resposta terapêutica também constitui uma das áreas mais promissoras para o uso de biomarcadores neurobiológicos. Na depressão maior, por exemplo, exames de neuroimagem estrutural, funcional e molecular têm sido investigados para identificar padrões associados à resposta antidepressiva, risco de recorrência e resistência ao tratamento [16]. Esse campo se torna especialmente relevante diante da alta variabilidade de resposta aos antidepressivos, da demora para identificação de tratamentos eficazes e da necessidade de reduzir estratégias baseadas apenas em tentativa e erro. Estudos sobre biomarcadores derivados de neuroimagem também têm avaliado os efeitos antidepressivos rápidos da cetamina, especialmente em casos de depressão resistente ao tratamento, indicando possíveis alterações em redes cerebrais relacionadas à regulação emocional, plasticidade sináptica e conectividade funcional [17]. Embora promissores, esses marcadores ainda exigem maior reprodutibilidade e validação clínica antes de serem incorporados de forma ampla à prática psiquiátrica.

Os biomarcadores eletrofisiológicos, especialmente aqueles baseados em eletroencefalografia, também têm ganhado relevância por serem relativamente acessíveis, não invasivos e capazes de captar padrões de atividade cerebral em tempo real. Estudos recentes demonstram que marcadores derivados do EEG podem contribuir para a identificação de padrões associados à depressão, ansiedade e transtorno bipolar, especialmente quando integrados a modelos de inteligência artificial e aprendizado de máquina [7]. A utilização de inteligência artificial explicável tem sido proposta como estratégia para aumentar a transparência dos modelos preditivos, permitindo compreender quais características eletrofisiológicas sustentam determinada classificação ou previsão clínica. Esse aspecto é fundamental para que ferramentas computacionais possam ser avaliadas criticamente por profissionais da saúde e eventualmente incorporadas em ambientes clínicos de modo seguro, ético e interpretável [7].

Paralelamente, biomarcadores periféricos vêm ampliando o escopo da investigação em psiquiatria, especialmente nas áreas de inflamação, metabolômica e proteômica. A hipótese inflamatória dos transtornos mentais tem

sido sustentada por evidências que relacionam citocinas pró-inflamatórias, ativação imune, estresse oxidativo e alterações neuroquímicas a quadros como depressão e psicose [18-20]. Na depressão, a via da quinurenina tem sido particularmente investigada por sua relação com o metabolismo do triptofano, a inflamação sistêmica e a neurotransmissão glutamatérgica. Estudos metabolômicos indicam que o ácido quinurênico pode atuar como marcador associado tanto ao diagnóstico quanto à resposta ao tratamento, sugerindo uma conexão entre estado metabólico, inflamação e desfecho terapêutico [18]. Revisões sistemáticas e metanálises reforçam que a via da quinurenina pode representar um eixo relevante para a subtipagem biológica da depressão, especialmente em pacientes com perfil inflamatório ou resistência terapêutica [19].

Na psicose de primeiro episódio, marcadores inflamatórios periféricos também têm sido associados à emergência e à gravidade de sintomas, incluindo sintomas negativos, que frequentemente se relacionam a pior prognóstico funcional e maior dificuldade terapêutica [20]. Esse achado sugere que a identificação precoce de subgrupos com perfil inflamatório pode contribuir para

estratégias prognósticas e, futuramente, para intervenções adjuvantes direcionadas. Da mesma forma, programas multicêntricos voltados ao risco clínico para psicose têm buscado integrar biomarcadores de fluidos corporais, genética, cognição, neuroimagem, eletrofisiologia e marcadores digitais, com o objetivo de prever conversão para psicose, persistência sintomática e desfechos funcionais [4]. Essa abordagem multidimensional representa um avanço importante, pois reconhece que nenhum biomarcador isolado é suficiente para explicar a complexidade dos transtornos mentais.

A proteômica e a metabolômica também se consolidam como áreas emergentes para a identificação de assinaturas biológicas transdiagnósticas. Estudos proteômicos em jovens adultos sugerem associação entre marcadores plasmáticos e o fator geral de psicopatologia, apontando para vias moleculares compartilhadas que podem refletir carga global de sintomas e vulnerabilidade psíquica [5]. Revisões sobre biomarcadores metabolômicos validados em transtornos psiquiátricos destacam que, embora existam candidatos promissores, ainda persistem desafios relacionados à heterogeneidade das

amostras, diferenças metodológicas, interferência de dieta, medicação, comorbidades, estilo de vida e ausência de pontos de corte clínicos amplamente aceitos [6]. Portanto, a utilidade clínica desses marcadores depende de estudos longitudinais, validação externa e integração com dados clínicos, genômicos e neurofuncionais.

Apesar dos avanços expressivos, a aplicação dos biomarcadores neurobiológicos em psiquiatria ainda enfrenta limitações relevantes. Entre os principais desafios estão a baixa especificidade de muitos marcadores, a sobreposição entre diagnósticos, a influência de fatores ambientais e farmacológicos, a variabilidade entre populações, a necessidade de padronização metodológica e a dificuldade de traduzir achados estatísticos de grupo para decisões clínicas individuais [1,2,6]. Além disso, muitos estudos ainda apresentam delineamentos transversais, amostras pequenas ou ausência de validação independente, o que limita a generalização dos resultados. Por esse motivo, o desenvolvimento de painéis

multimodais, combinando diferentes fontes de informação biológica e clínica, tem sido considerado uma alternativa mais promissora do que a busca por um marcador único e definitivo [1,6,7].

Diante desse cenário, torna-se necessário sistematizar as evidências disponíveis sobre biomarcadores neurobiológicos em psiquiatria, considerando seus avanços, limitações, aplicações diagnósticas e potencial prognóstico. Uma revisão integrativa permite reunir achados de diferentes desenhos metodológicos, contemplando estudos genômicos, neuroimagem, eletrofisiologia, inflamação, metabolômica e proteômica, além de possibilitar análise crítica da maturidade científica de cada eixo de investigação. Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar as evidências científicas sobre biomarcadores neurobiológicos aplicados ao diagnóstico e prognóstico de transtornos mentais, destacando sua contribuição para a psiquiatria de precisão, suas possibilidades translacionais e os principais desafios para incorporação segura e efetiva na prática clínica [1,2,6,7,20].

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com abordagem sistematizada, com a finalidade de reunir, analisar e sintetizar evidências científicas sobre biomarcadores neurobiológicos aplicados ao diagnóstico e prognóstico de transtornos mentais. A escolha por esse delineamento justifica-se pela amplitude do tema, que envolve diferentes desenhos metodológicos, incluindo revisões sistemáticas, metanálises, estudos multicêntricos, estudos genômicos, análises de neuroimagem, investigações metabolômicas, proteômicas, inflamatórias e estudos baseados em eletrofisiologia. A revisão integrativa permite a incorporação de evidências provenientes de distintos campos da psiquiatria biológica e translacional, favorecendo uma compreensão crítica e abrangente dos avanços, limitações e possibilidades clínicas dos biomarcadores em saúde mental.

A questão norteadora que orientou esta revisão foi: quais são as principais evidências científicas sobre biomarcadores neurobiológicos utilizados no diagnóstico, prognóstico, estratificação de risco e predição de resposta terapêutica em transtornos

mentais? A partir dessa questão, buscou-se identificar estudos que abordassem biomarcadores associados a transtornos como depressão maior, transtorno bipolar, esquizofrenia, transtornos de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático, psicose de primeiro episódio e condições psiquiátricas avaliadas sob perspectiva transdiagnóstica.

A busca bibliográfica foi realizada em bases científicas reconhecidas internacionalmente, com prioridade para PubMed/MEDLINE, PubMed Central, Nature Portfolio, BMC Psychiatry, Molecular Psychiatry, Translational Psychiatry, Biological Psychiatry, Nature Genetics, Nature Neuroscience, International Journal of Molecular Sciences, Neuroscience and Biobehavioral Reviews, Scientific Reports e Acta Psychiatrica Scandinavica. Também foram considerados estudos vinculados a grandes consórcios internacionais, como ENIGMA Consortium, Psychiatric Genomics Consortium e Accelerating Medicines Partnership Schizophrenia Program, devido à relevância metodológica, ao tamanho amostral e à capacidade de gerar

evidências mais robustas e reprodutíveis em psiquiatria translacional.

Foram utilizados descritores controlados e termos livres em inglês, combinados por operadores booleanos, incluindo: “psychiatric disorders”, “mental disorders”, “biomarkers”, “neurobiological biomarkers”, “diagnosis”, “prognosis”, “precision psychiatry”, “neuroimaging”, “EEG”, “genomics”, “polygenic risk score”, “inflammation”, “proteomics”, “metabolomics”, “kynurenine pathway”, “major depressive disorder”, “bipolar disorder”, “schizophrenia”, “first-episode psychosis” e “treatment response”. As estratégias de busca foram adaptadas conforme as especificidades de cada base, priorizando estudos com maior aderência ao tema, rastreabilidade bibliográfica, disponibilidade de DOI ou indexação em bases reconhecidas e contribuição direta para a compreensão dos biomarcadores aplicados ao diagnóstico e prognóstico em psiquiatria.

Foram incluídos estudos publicados em periódicos científicos revisados por pares, com texto completo disponível ou informações bibliográficas suficientes para rastreabilidade, que abordassem biomarcadores neurobiológicos em transtornos mentais. Foram considerados

elegíveis estudos primários, revisões sistemáticas, metanálises, revisões narrativas de alta relevância, estudos multicêntricos, estudos genômicos de associação ampla, estudos de neuroimagem, investigações metabolômicas, proteômicas, inflamatórias e eletrofisiológicas. A seleção priorizou publicações com relevância internacional, rigor metodológico, amostras expressivas, participação em consórcios científicos ou contribuição direta para o avanço da psiquiatria de precisão.

Foram excluídos estudos que abordavam biomarcadores sem relação direta com transtornos mentais, publicações sem rastreabilidade adequada, artigos de opinião sem fundamentação científica suficiente, estudos exclusivamente pré-clínicos em modelos animais, trabalhos duplicados, estudos com escopo muito restrito sem aplicação diagnóstica ou prognóstica e publicações que não apresentavam relação clara com biomarcadores neurobiológicos. Também foram excluídos trabalhos que tratavam apenas de aspectos psicossociais, comportamentais ou epidemiológicos dos transtornos mentais sem associação com marcadores biológicos mensuráveis.

O processo de seleção foi realizado em etapas sucessivas. Inicialmente, foram identificados estudos a partir da leitura dos títulos e resumos, considerando sua aderência ao tema central da revisão. Em seguida, os artigos potencialmente elegíveis foram avaliados quanto ao tipo de biomarcador investigado, transtorno mental abordado, desenho metodológico, base de publicação, ano, relevância científica e aplicabilidade clínica. Após essa triagem, foram selecionados 20 estudos considerados mais adequados para compor a base principal da revisão, contemplando diferentes eixos de biomarcadores neurobiológicos, incluindo neuroimagem, eletrofisiologia, genômica, inflamação, metabolômica e proteômica.

A extração dos dados foi conduzida por meio de uma matriz previamente estruturada, contendo as seguintes variáveis: autor e ano de publicação, país ou consórcio responsável, tipo de estudo, transtorno mental avaliado, biomarcador investigado, principais achados, aplicação diagnóstica ou prognóstica e nível de evidência. Essa organização permitiu comparar os estudos de forma sistemática, identificar convergências e divergências entre os achados e agrupar as evidências em eixos temáticos. Os estudos foram analisados qualitativamente,

considerando a força metodológica, a relevância clínica, a consistência dos achados e o potencial de aplicação translacional.

A classificação do nível de evidência foi realizada de forma adaptada à natureza multidisciplinar da revisão. Estudos classificados como nível I incluíram revisões sistemáticas, metanálises e grandes estudos multicêntricos ou consórcios internacionais. O nível II foi atribuído a estudos observacionais robustos, estudos genômicos, coortes e investigações translacionais com amostras relevantes. O nível III incluiu estudos exploratórios, transversais, pilotos ou de validação inicial. O nível IV foi atribuído a revisões narrativas, mapas de evidências e artigos metodológicos ou de desenho de estudo. Essa classificação permitiu interpretar criticamente a maturidade das evidências e diferenciar biomarcadores já sustentados por dados robustos daqueles ainda em fase exploratória.

A síntese dos resultados foi conduzida de forma narrativa e temática, organizada em cinco eixos principais: biomarcadores genômicos e risco poligênico; biomarcadores de neuroimagem estrutural e funcional; biomarcadores eletrofisiológicos

baseados em EEG; biomarcadores inflamatórios e imunológicos; e biomarcadores metabolômicos e proteômicos. Essa categorização foi definida a partir da recorrência dos temas nos estudos selecionados e da relevância desses domínios para a psiquiatria de precisão. A análise buscou destacar não apenas os achados positivos, mas também as limitações metodológicas, os desafios de validação, a heterogeneidade dos transtornos mentais e a dificuldade de

transpor resultados populacionais para decisões clínicas individualizadas.

Por se tratar de uma revisão integrativa baseada exclusivamente em dados secundários disponíveis na literatura científica, sem envolvimento direto de participantes humanos, coleta de dados primários ou acesso a informações individuais identificáveis, não houve necessidade de submissão a Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

A presente revisão integrativa incluiu 20 estudos científicos que abordaram biomarcadores neurobiológicos aplicados ao diagnóstico, prognóstico, estratificação de risco e predição de resposta terapêutica em transtornos mentais. Os estudos selecionados contemplaram diferentes níveis de evidência e abrangeram revisões sistemáticas, metanálises, estudos multicêntricos, estudos genômicos de associação ampla, análises de neuroimagem, investigações metabolômicas, proteômicas, inflamatórias e estudos baseados em eletrofisiologia. Essa diversidade metodológica permitiu uma análise ampla dos avanços recentes da psiquiatria

biológica e translacional, especialmente no contexto da psiquiatria de precisão.

Os achados foram organizados em cinco eixos temáticos principais: biomarcadores genômicos e risco poligênico; biomarcadores de neuroimagem estrutural e funcional; biomarcadores eletrofisiológicos baseados em EEG; biomarcadores inflamatórios e imunológicos; e biomarcadores metabolômicos e proteômicos. A organização por eixos possibilitou identificar que os biomarcadores mais consolidados em termos de volume amostral e robustez metodológica são aqueles derivados de grandes consórcios internacionais de

genômica e neuroimagem, enquanto biomarcadores periféricos, metabolômicos, proteômicos e eletrofisiológicos apresentam elevado potencial translacional, mas ainda demandam maior validação externa e padronização metodológica [1-7].

A Tabela 1 apresenta a síntese dos principais eixos de biomarcadores identificados nos estudos incluídos, com seus respectivos transtornos avaliados, aplicações clínicas potenciais e principais limitações observadas.

Tabela 1. Síntese dos biomarcadores neurobiológicos identificados nos estudos incluídos na revisão.

Eixo de biomarcador	Estudos relacionados	Transtornos avaliados	Aplicações clínicas potenciais	Principais limitações
Genômica e risco poligênico	[3,8-11]	Esquizofrenia, depressão maior, transtorno bipolar e transtornos psiquiátricos transdiagnósticos	Estratificação de risco, identificação de vulnerabilidade biológica, compreensão etiológica e apoio a modelos transdiagnósticos	Baixa especificidade individual, influência de ancestralidade genética, necessidade de validação populacional e limitada aplicabilidade clínica isolada
Neuroimagem estrutural e funcional	[1,12-17]	Esquizofrenia, depressão maior, transtorno bipolar e depressão resistente ao tratamento	Caracterização neuroanatômica, predição de resposta terapêutica, avaliação de recorrência e identificação de padrões cerebrais associados ao curso clínico	Alto custo, heterogeneidade metodológica, dificuldade de aplicação individual e ausência de pontos de corte clínicos universais
EEG e eletrofisiologia	[7]	Depressão, ansiedade e transtorno bipolar	Triagem, monitoramento terapêutico, suporte ao diagnóstico e integração com inteligência artificial explicável	Necessidade de validação externa, variabilidade de protocolos e risco de baixa interpretabilidade clínica sem padronização
Inflamação e imunologia	[4,18-20]	Depressão, psicose de primeiro episódio e risco clínico para psicose	Subtipagem inflamatória, avaliação prognóstica, identificação de gravidade sintomática e possível direcionamento terapêutico adjuvante	Baixa especificidade, influência de comorbidades, medicações, estilo de vida e estados inflamatórios sistêmicos
Metabolômica e proteômica	[5,6,18,19]	Depressão maior, transtornos	Identificação de assinaturas moleculares,	Estudos ainda exploratórios,

Eixo de biomarcador	Estudos relacionados	Transtornos avaliados	Aplicações clínicas potenciais	Principais limitações
		psiquiátricos diversos e psicopatologia transdiagnóstica	monitoramento de resposta terapêutica, subtipagem biológica e psiquiatria personalizada	interferência de dieta e ambiente, necessidade de replicação e padronização laboratorial

No eixo genômico, os estudos demonstraram que os transtornos mentais apresentam arquitetura genética complexa, poligênica e parcialmente compartilhada. A análise integrada de 14 transtornos psiquiátricos evidenciou sobreposição genética entre diferentes categorias diagnósticas, reforçando a compreensão de que a vulnerabilidade psiquiátrica não se restringe aos limites nosológicos tradicionais [3]. Essa perspectiva é coerente com achados de grandes estudos de associação genômica ampla que identificaram loci e genes relacionados à esquizofrenia, depressão maior e transtorno bipolar, muitos deles associados à biologia sináptica, à regulação neuronal e à expressão cerebral [8-11]. Em conjunto, esses resultados indicam que a genômica tem forte potencial para aprofundar a compreensão etiológica dos transtornos mentais e apoiar modelos futuros de estratificação de risco.

Na esquizofrenia, os achados genômicos reforçaram o envolvimento de

genes associados à comunicação sináptica e ao desenvolvimento neuronal [8]. No transtorno bipolar, variantes genéticas identificadas em grande escala contribuíram para o entendimento de vias biológicas relacionadas à sinalização sináptica e à regulação do humor [9]. Na depressão maior, estudos genômicos identificaram múltiplas variantes independentes e destacaram a importância de regiões pré-frontais, redes neuronais e maior diversidade ancestral nas análises genéticas [10,11]. Apesar desses avanços, os resultados também indicam que os escores de risco poligênico ainda apresentam limitações importantes para uso clínico individual, especialmente por dependerem de validação em diferentes populações e por não possuírem especificidade diagnóstica suficiente quando utilizados isoladamente.

No eixo da neuroimagem, os estudos incluídos evidenciaram alterações estruturais e funcionais associadas a transtornos mentais graves. As análises multicêntricas do consórcio ENIGMA

demonstraram alterações corticais amplas em indivíduos com esquizofrenia, incluindo diferenças na espessura cortical e na área de superfície cortical, sugerindo que o transtorno envolve padrões neuroanatômicos distribuídos em múltiplas regiões cerebrais [12]. Na depressão maior, foram observadas alterações corticais em adultos e adolescentes, além de distúrbios de substância branca em coortes internacionais, indicando envolvimento de circuitos relacionados à regulação emocional, cognição, conectividade e integração de redes neurais [13,15]. No transtorno bipolar, a análise de milhares de participantes apontou anormalidades corticais relacionadas ao diagnóstico e moduladas por fatores como idade, medicação, presença de psicose e características clínicas do curso da doença [14].

Os biomarcadores de neuroimagem também foram investigados no contexto da resposta terapêutica e recorrência da depressão maior. Revisões sobre neuroimagem estrutural, funcional e molecular indicaram que determinados padrões cerebrais podem estar associados à resposta antidepressiva, à recorrência e à resistência ao tratamento [16]. Em depressão resistente, estudos sobre os efeitos antidepressivos da cetamina

sugeriram que biomarcadores derivados de neuroimagem podem contribuir para identificar alterações em redes cerebrais relacionadas à plasticidade sináptica, conectividade funcional e regulação emocional [17]. Esses achados sugerem importante potencial prognóstico da neuroimagem, especialmente quando aplicada à predição de resposta terapêutica. Contudo, a heterogeneidade entre protocolos, o alto custo dos exames, a necessidade de grandes amostras e a dificuldade de extrapolar resultados de grupo para decisões individuais ainda limitam sua incorporação rotineira à prática clínica.

No eixo eletrofisiológico, os estudos baseados em EEG demonstraram potencial para identificação de padrões associados à depressão, ansiedade e transtorno bipolar [7]. A revisão sistemática sobre biomarcadores derivados do EEG destacou o crescimento de modelos baseados em inteligência artificial explicável, os quais buscam aumentar a transparência e a interpretabilidade dos algoritmos utilizados na classificação ou predição clínica. Essa abordagem é relevante porque a eletroencefalografia é um método não invasivo, relativamente acessível e capaz de captar alterações temporais da atividade cerebral com alta

resolução. Os resultados indicam que biomarcadores eletrofisiológicos podem futuramente contribuir para triagem, monitoramento terapêutico e suporte ao diagnóstico, principalmente quando combinados com dados clínicos e computacionais. Entretanto, ainda há necessidade de padronização de protocolos, validação externa dos modelos e definição de parâmetros clinicamente interpretáveis.

No eixo inflamatório e imunológico, os estudos analisados apontaram associação entre marcadores periféricos de inflamação e transtornos como depressão e psicose de primeiro episódio [18-20]. A via da quinurenina apresentou relevância especial na depressão, por sua relação com o metabolismo do triptofano, processos inflamatórios, neurotransmissão glutamatérgica e resposta terapêutica [18,19]. O estudo metabolômico de Erabi et al. identificou o ácido quinurênico como biomarcador potencialmente associado tanto ao diagnóstico quanto à resposta ao tratamento em depressão maior, sugerindo que alterações metabólicas podem refletir subtipos biológicos específicos da doença [18]. A revisão sistemática e metanálise sobre a via da quinurenina reforçou que esse eixo metabólico-inflamatório pode contribuir

para a compreensão da depressão, especialmente em subgrupos de pacientes com maior carga inflamatória [19].

Na psicose de primeiro episódio, evidências indicaram que marcadores inflamatórios periféricos podem estar relacionados à emergência de sintomas negativos, dimensão clínica associada a pior funcionalidade e maior dificuldade terapêutica [20]. Além disso, o Accelerating Medicines Partnership Schizophrenia Program foi identificado como iniciativa relevante para investigar biomarcadores em fluidos corporais, neuroimagem, cognição, eletrofisiologia, genética e marcadores digitais em indivíduos com risco clínico para psicose [4]. Essa integração multimodal demonstra uma tendência crescente de abandonar a busca por biomarcadores isolados e avançar para painéis combinados capazes de melhorar a predição de conversão para psicose, persistência sintomática e desfechos funcionais.

A metabolômica e a proteômica emergiram como campos promissores para a identificação de assinaturas moleculares em transtornos mentais. A revisão sobre biomarcadores metabolômicos validados demonstrou que diferentes metabólitos vêm sendo

investigados em transtornos psiquiátricos, mas sua aplicação clínica ainda depende de maior reprodutibilidade, padronização laboratorial e controle de variáveis externas, como dieta, uso de medicamentos, comorbidades e estilo de vida [6]. No campo da proteômica, estudo realizado em jovens adultos identificou proteínas plasmáticas associadas ao fator geral de psicopatologia, com destaque para vias relacionadas à sinalização do receptor do fator de crescimento epidérmico [5]. Esse achado sugere que marcadores proteicos periféricos podem refletir vulnerabilidade transdiagnóstica ou carga global de sintomas, embora ainda sejam necessários estudos longitudinais e validação em populações clínicas maiores.

De forma geral, os resultados evidenciam que os biomarcadores neurobiológicos possuem maior potencial quando interpretados de maneira integrada e multimodal. A análise dos estudos incluídos demonstrou que nenhum biomarcador isolado apresentou robustez suficiente para substituir a avaliação clínica ou estabelecer diagnóstico psiquiátrico definitivo. Entretanto, múltiplas categorias de biomarcadores demonstraram utilidade potencial para complementar o diagnóstico, qualificar o prognóstico,

identificar subgrupos biológicos, prever resposta terapêutica e orientar estratégias futuras de medicina personalizada em saúde mental [1,2,6,7]. Esse achado reforça a necessidade de modelos integrativos que combinem dados clínicos, neurobiológicos, genéticos, inflamatórios, metabólicos, proteômicos, eletrofisiológicos e psicossociais.

A distribuição dos estudos também indica que há diferença importante entre maturidade científica e aplicabilidade clínica. Os biomarcadores genômicos e de neuroimagem apresentam maior robustez metodológica, especialmente pela presença de grandes consórcios internacionais e amostras expressivas [3,8-15]. Em contrapartida, biomarcadores metabólicos, proteômicos, inflamatórios e eletrofisiológicos apresentam grande potencial translacional, mas ainda se encontram em fase de consolidação, exigindo replicação, validação externa e padronização técnica [5-7,18-20]. Dessa forma, os resultados sugerem que a psiquiatria de precisão depende menos da identificação de um marcador único e mais da construção de modelos combinados, capazes de traduzir múltiplas dimensões biológicas em informações clinicamente úteis.

Portanto, os estudos incluídos nesta revisão apontam que os biomarcadores neurobiológicos representam uma das principais fronteiras da psiquiatria contemporânea. Suas aplicações mais promissoras concentram-se na estratificação de risco, na predição de resposta terapêutica, na identificação de trajetórias clínicas, na diferenciação de subgrupos biológicos e na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos dos transtornos mentais. Contudo, a implementação clínica desses biomarcadores ainda exige cautela, pois aplicabilidade translacional.

persistem limitações relacionadas à especificidade, validade preditiva individual, heterogeneidade diagnóstica, variabilidade populacional, influência de fatores ambientais e ausência de protocolos padronizados. Assim, os resultados sustentam que a incorporação futura dos biomarcadores em psiquiatria deverá ocorrer de forma complementar à avaliação clínica, preferencialmente por meio de painéis multimodais validados e orientados por princípios de precisão, segurança, equidade e

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão integrativa demonstram que os biomarcadores neurobiológicos vêm assumindo papel progressivamente relevante na psiquiatria contemporânea, especialmente diante das limitações do modelo diagnóstico exclusivamente baseado em sintomas. A literatura analisada indica que os transtornos mentais não podem ser compreendidos apenas como categorias clínicas isoladas, mas como condições complexas, multifatoriais e biologicamente heterogêneas, nas quais fatores genéticos, neuroanatômicos, eletrofisiológicos, inflamatórios,

metabólicos e proteômicos interagem com variáveis ambientais, psicossociais e desenvolvimentais [1,2]. Essa compreensão fortalece a transição de uma psiquiatria predominantemente descritiva para uma psiquiatria de precisão, orientada pela integração entre avaliação clínica e marcadores objetivos.

Um dos pontos centrais identificados foi a crescente relevância dos modelos transdiagnósticos. A sobreposição genética observada entre diferentes transtornos psiquiátricos reforça que categorias diagnósticas

tradicionais, embora úteis para a prática clínica, nem sempre refletem fronteiras biológicas rígidas [3]. Esse achado é particularmente importante porque sintomas como alterações cognitivas, anedonia, ansiedade, impulsividade, retraimento social, instabilidade emocional e prejuízo funcional podem ocorrer em múltiplos transtornos, dificultando o diagnóstico diferencial nas fases iniciais. Assim, biomarcadores genômicos, neurofuncionais e periféricos podem contribuir para identificar dimensões biológicas compartilhadas, favorecendo abordagens mais individualizadas e menos dependentes de classificações sindrômicas isoladas [1-3].

No campo da genômica, os estudos analisados demonstram que esquizofrenia, transtorno bipolar e depressão maior possuem arquitetura poligênica complexa, com múltiplas variantes de pequeno efeito distribuídas ao longo do genoma [8-11]. Em esquizofrenia, a identificação de loci associados à biologia sináptica reforça o papel de processos neuronais e da comunicação entre redes cerebrais na fisiopatologia do transtorno [8]. No transtorno bipolar, os achados genômicos também indicam envolvimento de vias relacionadas à sinalização sináptica e à regulação neuronal, sugerindo que alterações moleculares podem contribuir

para a instabilidade do humor e para a vulnerabilidade ao curso episódico da doença [9]. Na depressão maior, a identificação de variantes associadas a regiões pré-frontais e funções sinápticas amplia a compreensão dos mecanismos relacionados à regulação emocional, cognição e resposta ao estresse [10,11].

Apesar desses avanços, a aplicação clínica dos biomarcadores genômicos ainda permanece limitada. Os escores de risco poligênico apresentam valor promissor para investigação populacional e estratificação de vulnerabilidade, mas sua acurácia individual ainda é insuficiente para diagnóstico clínico isolado. Além disso, muitos estudos genômicos foram historicamente conduzidos em populações de ancestralidade europeia, o que reduz a generalização dos resultados para grupos populacionais diversos. Nesse sentido, estudos multiancestrais representam avanço importante, pois ampliam a validade externa dos achados e reduzem vieses de aplicabilidade em populações sub-representadas [11]. Para a prática psiquiátrica, isso significa que a genômica deve ser compreendida como ferramenta de apoio à compreensão etiológica e ao risco, e não como instrumento autônomo de diagnóstico.

A neuroimagem também se destacou como um dos campos mais consolidados em termos de robustez metodológica, especialmente pela contribuição de grandes consórcios internacionais como o ENIGMA. Os achados de alterações corticais na esquizofrenia, depressão maior e transtorno bipolar demonstram que diferentes transtornos mentais apresentam assinaturas neuroanatômicas detectáveis em nível populacional [12-14]. Essas alterações envolvem espessura cortical, área de superfície cortical, integridade da substância branca e padrões de conectividade cerebral, sugerindo que os transtornos psiquiátricos estão associados a alterações em circuitos cerebrais relacionados à cognição, afetividade, processamento emocional e integração funcional [12-15].

Entretanto, a interpretação clínica desses achados exige cautela. Embora os estudos de neuroimagem revelem diferenças estatisticamente significativas entre grupos clínicos e controles, tais alterações nem sempre possuem especificidade suficiente para distinguir indivíduos em nível diagnóstico. Além disso, fatores como idade, sexo, uso de medicação, tempo de doença, comorbidades, gravidade sintomática e histórico de episódios podem influenciar

os resultados de imagem [12-15]. Dessa forma, a neuroimagem apresenta maior utilidade atual como ferramenta de pesquisa translacional e caracterização neurobiológica do que como método diagnóstico isolado na rotina clínica. Seu potencial clínico mais promissor parece estar na predição de resposta terapêutica, recorrência e estratificação de subgrupos, especialmente em condições como depressão resistente ao tratamento [16,17].

A predição de resposta terapêutica representa uma das áreas de maior impacto para os biomarcadores em psiquiatria. A prática clínica ainda depende frequentemente de estratégias baseadas em tentativa e erro, sobretudo no tratamento da depressão maior, em que muitos pacientes não respondem adequadamente ao primeiro esquema terapêutico. Nesse contexto, biomarcadores derivados de neuroimagem, metabolômica e eletrofisiologia podem contribuir para antecipar quais pacientes têm maior probabilidade de responder a determinados tratamentos [16-18]. Os estudos sobre cetamina em depressão resistente, por exemplo, indicam que mudanças em redes cerebrais associadas à plasticidade sináptica e à regulação emocional podem estar relacionadas aos

efeitos antidepressivos rápidos desse tratamento [17]. Ainda assim, a heterogeneidade dos protocolos e o número reduzido de estudos com validação externa limitam sua aplicação clínica imediata.

Os biomarcadores eletrofisiológicos baseados em EEG apresentam vantagens relevantes, como menor custo, ampla disponibilidade, caráter não invasivo e alta resolução temporal. A revisão sobre EEG em depressão, ansiedade e transtorno bipolar demonstrou que padrões eletrofisiológicos podem ser utilizados em modelos preditivos, especialmente quando integrados a técnicas de inteligência artificial explicável [7]. Essa integração é relevante porque a inteligência artificial pode identificar padrões complexos não evidentes em análises convencionais. Contudo, a aplicabilidade clínica desses modelos depende da transparência dos algoritmos, da validação em amostras independentes e da definição de parâmetros interpretáveis para profissionais de saúde. Sem esses requisitos, há risco de modelos aparentemente precisos em ambientes experimentais não se manterem confiáveis em contextos clínicos reais [7].

Outro eixo importante discutido na literatura é a inflamação. Evidências crescentes indicam que subgrupos de pacientes com depressão e psicose apresentam alterações inflamatórias periféricas, sugerindo que processos imunológicos podem contribuir para manifestações psiquiátricas em determinados perfis clínicos [18-20]. Na depressão maior, a via da quinurenina representa um elo importante entre inflamação, metabolismo do triptofano, neurotransmissão glutamatérgica e sintomas afetivos [18,19]. A redução ou alteração de metabólitos dessa via pode refletir mudanças no equilíbrio neuroquímico e na resposta ao tratamento, indicando potencial para subtipagem biológica de pacientes com depressão, especialmente aqueles com inflamação sistêmica ou resistência terapêutica [18,19].

Na psicose de primeiro episódio, a associação entre biomarcadores inflamatórios e sintomas negativos merece destaque, pois esses sintomas estão relacionados a pior funcionamento social, maior prejuízo cognitivo e menor resposta terapêutica [20]. A identificação de perfis inflamatórios em fases iniciais da psicose pode contribuir para modelos prognósticos mais refinados, permitindo reconhecer pacientes com maior risco de

curso desfavorável. Além disso, programas multicêntricos como o Accelerating Medicines Partnership Schizophrenia Program indicam uma tendência metodológica relevante: a integração de biomarcadores em fluidos corporais, neuroimagem, genética, eletrofisiologia, cognição e marcadores digitais para prever conversão para psicose e desfechos funcionais [4]. Essa abordagem multidimensional parece mais adequada à complexidade dos transtornos psiquiátricos do que a busca por um único marcador universal.

A metabolômica e a proteômica ampliam essa perspectiva ao possibilitar a identificação de assinaturas moleculares associadas à psicopatologia. Estudos proteômicos sugerem que proteínas plasmáticas podem estar relacionadas ao fator geral de psicopatologia, indicando que algumas alterações periféricas podem refletir vulnerabilidade transdiagnóstica ou carga global de sintomas [5]. Da mesma forma, revisões sobre metabolômica apontam para metabólitos candidatos em diferentes transtornos psiquiátricos, embora ainda existam importantes desafios de validação [6]. Esses desafios incluem variações dietéticas, uso de medicamentos, comorbidades clínicas, diferenças de processamento laboratorial, desenho

transversal dos estudos e ausência de pontos de corte clínicos padronizados. Portanto, embora esses marcadores sejam promissores, seu uso clínico ainda depende de replicação em coortes independentes e protocolos laboratoriais uniformes.

Um aspecto transversal aos estudos analisados é que nenhum biomarcador isolado apresentou robustez suficiente para substituir a avaliação clínica em psiquiatria. Esse ponto é fundamental para evitar interpretações reducionistas. Os biomarcadores devem ser compreendidos como recursos complementares, capazes de fortalecer o raciocínio clínico, ampliar a compreensão fisiopatológica e apoiar decisões em cenários específicos, como diagnóstico diferencial complexo, risco de conversão para psicose, depressão resistente, recorrência, resposta terapêutica e subtipagem biológica [1,2,4,6]. A psiquiatria de precisão, portanto, não deve ser interpretada como abandono da clínica, mas como sua ampliação por meio de dados objetivos e integrados.

A principal tendência identificada nesta revisão é a construção de painéis multimodais. Em vez de depender de um único marcador, modelos futuros tendem a combinar dados clínicos,

neuropsicológicos, genômicos, neuroimagem, EEG, inflamação, metabólica, proteômica e marcadores digitais. Essa combinação pode aumentar a acurácia preditiva, reduzir limitações individuais de cada marcador e permitir uma compreensão mais integrada do paciente. No entanto, para que esses painéis sejam clinicamente úteis, será necessário estabelecer protocolos padronizados, validação multicêntrica, reprodutibilidade entre populações, avaliação de custo-efetividade e critérios éticos para uso dos dados biológicos e computacionais [1,4,6,7].

Do ponto de vista ético, a incorporação de biomarcadores em psiquiatria exige atenção especial. Informações genéticas, neurobiológicas e preditivas podem afetar identidade, autonomia, privacidade, estigma e acesso a cuidados. Um biomarcador de risco, por exemplo, não deve ser interpretado como destino clínico inevitável, mas como indicador probabilístico inserido em um contexto biopsicossocial. Além disso, algoritmos de inteligência artificial aplicados a neuroimagem, EEG ou dados multimodais precisam ser transparentes, auditáveis e livres de vieses que possam prejudicar grupos populacionais específicos. Assim, a inovação tecnológica deve caminhar junto com

responsabilidade ética, equidade e proteção dos pacientes.

A heterogeneidade dos transtornos mentais permanece como uma das maiores barreiras à validação dos biomarcadores. Pacientes com o mesmo diagnóstico podem apresentar trajetórias clínicas muito distintas, diferentes comorbidades, variados níveis de funcionalidade, respostas terapêuticas divergentes e perfis biológicos heterogêneos. Essa variabilidade reduz a especificidade dos marcadores e dificulta a criação de pontos de corte universais. Por isso, biomarcadores talvez tenham maior utilidade quando aplicados à identificação de subtipos biológicos, dimensões clínicas ou trajetórias prognósticas, e não necessariamente à confirmação diagnóstica categórica. Essa mudança de foco pode tornar o uso dos biomarcadores mais realista e clinicamente relevante.

As limitações da presente revisão também devem ser reconhecidas. Por se tratar de uma revisão integrativa, foram incluídos estudos com diferentes desenhos metodológicos, níveis de evidência e objetivos científicos, o que amplia a abrangência da análise, mas também aumenta a heterogeneidade da síntese. Além disso, alguns campos

emergentes, como metabolômica, proteômica e EEG com inteligência artificial, ainda possuem evidências mais exploratórias quando comparados aos grandes consórcios genômicos e de neuroimagem. Outra limitação refere-se à ausência de metanálise quantitativa própria, uma vez que o objetivo do estudo foi sintetizar criticamente a literatura disponível e não calcular medidas combinadas de efeito.

Apesar dessas limitações, a revisão apresenta contribuição relevante ao reunir, em uma mesma análise, diferentes categorias de biomarcadores aplicados ao diagnóstico e prognóstico de transtornos mentais. Os resultados reforçam que a psiquiatria avança para um modelo mais integrado, no qual dados biológicos podem contribuir para compreender a complexidade clínica dos pacientes e orientar estratégias terapêuticas mais individualizadas. A principal contribuição científica deste estudo está em demonstrar que os biomarcadores

neurobiológicos não devem ser avaliados de forma isolada, mas como parte de um ecossistema translacional que conecta neurociência, clínica, genética, tecnologia, imunologia, metabolismo e saúde mental.

Dessa forma, os biomarcadores neurobiológicos representam uma fronteira promissora, mas ainda em consolidação. A evidência atual sustenta seu potencial para estratificação de risco, subtipagem biológica, predição de resposta terapêutica e avaliação prognóstica, especialmente quando utilizados em modelos multimodais. No entanto, sua incorporação clínica exige validação rigorosa, padronização internacional, estudos longitudinais, diversidade populacional e integração ética com a prática psiquiátrica. Assim, o futuro da psiquiatria de precisão dependerá da capacidade de transformar achados neurobiológicos complexos em ferramentas clinicamente interpretáveis, acessíveis, seguras e efetivamente úteis para o cuidado em saúde mental.

CONCLUSÃO

Os biomarcadores neurobiológicos representam uma das principais fronteiras da psiquiatria contemporânea, especialmente por oferecerem possibilidades de ampliar a compreensão

diagnóstica, prognóstica e terapêutica dos transtornos mentais. A presente revisão integrativa demonstrou que diferentes categorias de biomarcadores, incluindo marcadores genômicos, neuroimagem,

eletrofisiologia, inflamação, metabólica e proteômica, vêm sendo progressivamente investigadas como ferramentas complementares à avaliação clínica tradicional. Esses avanços indicam uma transição importante de uma psiquiatria essencialmente baseada em sintomas para um modelo mais integrativo, objetivo e orientado pela medicina de precisão [1,2].

Os estudos analisados evidenciam que os biomarcadores genômicos e de neuroimagem apresentam maior robustez metodológica, principalmente devido à participação de grandes consórcios internacionais, como ENIGMA e Psychiatric Genomics Consortium. Esses estudos demonstraram alterações estruturais cerebrais, sobreposição genética entre transtornos psiquiátricos e envolvimento de vias sinápticas, neuronais e corticais em condições como esquizofrenia, depressão maior e transtorno bipolar [3,8-15]. Tais achados contribuem para a compreensão da base neurobiológica dos transtornos mentais e reforçam a necessidade de modelos transdiagnósticos, capazes de reconhecer mecanismos biológicos compartilhados entre diferentes categorias clínicas.

Também, os biomarcadores eletrofisiológicos, inflamatórios,

metabolômicos e proteômicos demonstraram elevado potencial translacional, sobretudo para subtipagem biológica, monitoramento clínico, estratificação de risco e predição de resposta terapêutica [5-7,18-20]. A via da quinurenina, os marcadores inflamatórios periféricos, as assinaturas proteômicas plasmáticas e os padrões derivados de EEG surgem como campos promissores para a construção de modelos mais individualizados de cuidado em saúde mental. Entretanto, esses marcadores ainda dependem de maior padronização metodológica, replicação em diferentes populações, validação externa e definição de pontos de corte clinicamente aplicáveis.

A análise dos estudos também demonstrou que nenhum biomarcador isolado possui, até o momento, validade suficiente para substituir a avaliação clínica em psiquiatria. A complexidade dos transtornos mentais exige uma abordagem multimodal, na qual dados biológicos sejam interpretados em conjunto com história clínica, exame psicopatológico, funcionalidade, contexto psicossocial, comorbidades, uso de medicamentos e trajetória individual do paciente. Dessa forma, os biomarcadores devem ser compreendidos como instrumentos complementares, capazes de

fortalecer o raciocínio clínico e não de substituir a escuta, a avaliação diagnóstica e o acompanhamento longitudinal.

Conclui-se que a incorporação futura dos biomarcadores neurobiológicos na prática psiquiátrica dependerá da consolidação de painéis integrados, combinando genômica, neuroimagem, EEG, inflamação, metabolômica, proteômica, dados clínicos e, possivelmente, ferramentas de inteligência artificial explicável. Para que

essa translação ocorra de modo seguro e efetivo, serão necessários estudos longitudinais, multicêntricos, metodologicamente padronizados e representativos de populações diversas. Assim, os biomarcadores neurobiológicos não devem ser vistos como solução definitiva e isolada para os desafios diagnósticos da psiquiatria, mas como componentes estratégicos de uma nova etapa científica, voltada à precisão, à personalização terapêutica, à identificação precoce de risco e à melhora dos desfechos clínicos em saúde mental.

REFERÊNCIAS

1. Sowerby C, Landsteiner A, Ullman K, Anthony M, Kalinowski C, Spont MR, et al. Neuroimaging and neurophysiologic biomarkers for diagnosis and prognosis of depressive disorders, bipolar disorder, anxiety disorders, obsessive compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, and substance use disorder: an evidence map. *BMC Psychiatry*. 2026;26:375. doi:10.1186/s12888-025-07429-4.
2. de Jesus JR, de Araujo Andrade T, de Figueiredo EC. Biomarkers in psychiatric disorders. *Adv Clin Chem*. 2023;116:183-208. doi:10.1016/bs.acc.2023.05.005.
3. Grotzinger AD, Werme J, Peyrot WJ, Ip HF, Nivard MG, Mallard TT, et al. Mapping the genetic landscape across 14 psychiatric disorders. *Nature*. 2026;649(8096):406-415. doi:10.1038/s41586-025-09820-3.
4. Perkins DO, Woods SW, Bearden CE, Addington J, Barzilay R, Cannon TD, et al. Body fluid biomarkers and psychosis risk in The Accelerating Medicines Partnership Schizophrenia Program: design considerations. *Schizophrenia*. 2025. doi:10.1038/s41537-025-00610-4.
5. Afonin AM, Piironen J, Ollikainen M, Kettunen J, Pietiläinen KH, Kaprio J, et al. Proteomic insights into mental health status: plasma markers in young adults. *Transl Psychiatry*. 2024;14:37. doi:10.1038/s41398-024-02751-z.
6. Konjevod M, Sáiz J, Bordoy L, Švob Štrac D, Taha AY, Lanceros-Méndez S, et al. Validated metabolomic biomarkers in psychiatric disorders: a

- narrative review. *Mol Med.* 2025;31(1):254. doi:10.1186/s10020-025-01258-7.
7. Zhai L, Zhao M, Zhang J, Jamil M, Naz R, Li C. A systematic review of EEG-based biomarkers for depression, anxiety, and bipolar disorder: trends in explainable artificial intelligence. *BMC Psychiatry.* 2026;26:90. doi:10.1186/s12888-025-07589-3.
 8. Trubetsky V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature.* 2022;604(7906):502-508. doi:10.1038/s41586-022-04434-5.
 9. Mullins N, Forstner AJ, O’Connell KS, Coombes B, Coleman JRI, Qiao Z, et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nat Genet.* 2021;53(6):817-829. doi:10.1038/s41588-021-00857-4.
 10. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, Gibson J, Shirali M, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci.* 2019;22(3):343-352. doi:10.1038/s41593-018-0326-7.
 11. Meng X, Navoly G, Giannakopoulou O, Levey D, Koller D, Pathak G, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of major depression aids locus discovery, fine mapping, gene prioritization and causal inference. *Nat Genet.* 2024;56(2):222-233. doi:10.1038/s41588-023-01596-4.
 12. van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, Schmaal L, Jiang W, Glahn DC, et al. Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the ENIGMA Consortium. *Biol Psychiatry.* 2018;84(9):644-654. doi:10.1016/j.biopsych.2018.04.023.
 13. Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, Hall GB, Baune BT, Jahanshad N, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry.* 2017;22(6):900-909. doi:10.1038/mp.2016.60.
 14. Hibar DP, Westlye LT, van Erp TGM, Rasmussen J, Leonardo CD, Faskowitz J, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry.* 2018;23(4):932-942. doi:10.1038/mp.2017.73.
 15. van Velzen LS, Kelly S, Isaev D, Aleman A, Aftanas LI, Bauer J, et al. White matter disturbances in major depressive disorder: a coordinated analysis across 20 international cohorts in the ENIGMA MDD Working Group. *Mol Psychiatry.* 2020;25(7):1511-1525. doi:10.1038/s41380-019-0477-2.
 16. Kang SG, Cho SE. Neuroimaging biomarkers for predicting treatment

- response and recurrence of major depressive disorder. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2148. doi:10.3390/ijms21062148.
17. Zavaliangos-Petropulu A, Nir TM, Thomopoulos SI, Reid M, Merz N, Salminen LE, et al. Neuroimaging-derived biomarkers of the antidepressant effects of ketamine. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2023;8(4):361-386. doi:10.1016/j.bpsc.2022.10.007.
18. Erabi H, Okada G, Shibasaki C, Setoyama D, Kang D, Takamura M, et al. Kynurenic acid is a potential overlapped biomarker between diagnosis and treatment response for depression from metabolome analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):16822. doi:10.1038/s41598-020-73918-z.
19. Ogyu K, Kubo K, Noda Y, Iwata Y, Tsugawa S, Omura Y, et al. Kynurenic pathway in depression: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;90:16-25. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.03.023.
20. Dunleavy C, Elsworth RJ, Upthegrove R, Wood SJ, Aldred S. Inflammation in first-episode psychosis: the contribution of inflammatory biomarkers to the emergence of negative symptoms, a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2022;146(1):6-20. doi:10.1111/acps.13416.