

# **PSIQUIATRIA MODERNA E MEDICINA DE PRECISÃO: AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO PERSONALIZADO DOS TRANSTORNOS MENTAIS**

**Modern Psychiatry And Precision Medicine: Advances In The Diagnosis And  
Personalized Treatment Of Mental Disorders**

José Songlei da Silva Rocha<sup>1</sup>, Ricardo George Müller<sup>2</sup>, Tânia Mara Pedroso Müller<sup>3</sup>

**E-mail correspondente:** [jrocha22a@gmail.com](mailto:jrocha22a@gmail.com)

**Data de publicação:** 19 de Junho de 2026

**DOI:** <http://doi.org/10.55703/27644006060203>

## **RESUMO**

A psiquiatria moderna tem passado por uma profunda transformação conceitual e metodológica impulsionada pelos avanços da medicina de precisão, especialmente diante das limitações dos modelos diagnósticos categoriais e da elevada heterogeneidade clínica dos transtornos mentais. Esta revisão integrativa teve como objetivo analisar evidências científicas sobre os avanços no diagnóstico, estratificação clínica e tratamento personalizado dos transtornos mentais, com ênfase em modelos dimensionais, farmacogenômica, biomarcadores, neuroimagem, inteligência artificial, genômica psiquiátrica e ferramentas preditivas. Foram selecionados 30 estudos científicos rastreáveis, publicados em bases e periódicos internacionais de relevância, incluindo artigos conceituais, revisões, diretrizes clínicas, consensos, ensaios clínicos randomizados, estudos longitudinais, investigações genômicas e modelos computacionais. Os resultados foram organizados em cinco eixos temáticos: modelos diagnósticos dimensionais e transdiagnósticos; farmacogenômica e prescrição personalizada; biomarcadores multimodais em depressão e resposta terapêutica; genômica psiquiátrica e escores poligênicos de risco; e inteligência artificial, neuroimagem e modelos individualizados de predição clínica. As evidências demonstram que a medicina de precisão pode contribuir para reduzir a lógica de tentativa e erro no tratamento psiquiátrico, orientar decisões terapêuticas, aprimorar a previsão de resposta clínica e favorecer intervenções mais individualizadas. Entretanto, a aplicação clínica ampla dessas ferramentas ainda depende de validação externa, padronização metodológica, diversidade amostral, avaliação de custo-efetividade e discussão ética sobre o uso de dados genéticos, neurobiológicos e digitais em saúde mental. Conclui-se que a psiquiatria de precisão representa uma das principais fronteiras da saúde mental contemporânea, devendo ser compreendida como uma abordagem integrativa que combina inovação tecnológica, julgamento clínico e atenção à complexidade biopsicossocial do paciente.

**Palavras-chave:** Psiquiatria; Medicina de Precisão; Transtornos Mentais; Biomarcadores.

## ABSTRACT

Modern psychiatry has undergone a profound conceptual and methodological transformation driven by advances in precision medicine, particularly in response to the limitations of categorical diagnostic models and the high clinical heterogeneity of mental disorders. This integrative review aimed to analyze scientific evidence on advances in diagnosis, clinical stratification, and personalized treatment of mental disorders, with emphasis on dimensional models, pharmacogenomics, biomarkers, neuroimaging, artificial intelligence, psychiatric genomics, and predictive tools. Thirty traceable scientific studies published in internationally relevant databases and journals were selected, including conceptual articles, reviews, clinical guidelines, consensus statements, randomized clinical trials, longitudinal studies, genomic investigations, and computational models. The results were organized into five thematic axes: dimensional and transdiagnostic diagnostic models; pharmacogenomics and personalized prescribing; multimodal biomarkers in depression and treatment

response; psychiatric genomics and polygenic risk scores; and artificial intelligence, neuroimaging, and individualized clinical prediction models. The evidence indicates that precision medicine may help reduce the trial-and-error approach in psychiatric treatment, guide therapeutic decisions, improve prediction of clinical response, and support more individualized interventions. However, the broad clinical implementation of these tools still depends on external validation, methodological standardization, sample diversity, cost-effectiveness assessment, and ethical discussion regarding the use of genetic, neurobiological, and digital data in mental health. It is concluded that precision psychiatry represents one of the major frontiers of contemporary mental health and should be understood as an integrative approach that combines technological innovation, clinical judgment, and attention to the patient's biopsychosocial complexity.

**Keywords:** Psychiatry; Precision Medicine; Mental Disorders; Biomarkers.

## INTRODUÇÃO

A psiquiatria contemporânea atravessa um período de profunda reformulação conceitual, metodológica e translacional. Historicamente, o diagnóstico dos transtornos mentais foi estruturado a partir de sistemas classificatórios predominantemente categoriais, baseados em agrupamentos sindrômicos definidos por sinais, sintomas e critérios clínicos operacionalizados. Embora esses modelos

tenham desempenhado papel essencial na padronização diagnóstica, na comunicação entre profissionais e na organização de pesquisas clínicas, suas limitações tornaram-se progressivamente evidentes diante da elevada heterogeneidade dos transtornos mentais, da sobreposição sintomática entre categorias diagnósticas, da variabilidade individual de resposta terapêutica e da ausência de biomarcadores plenamente

incorporados à prática clínica psiquiátrica (1-4).

Nesse cenário, a medicina de precisão emerge como uma abordagem estratégica para superar o paradigma tradicional de tratamento baseado em tentativa e erro, buscando integrar dados clínicos, genéticos, neurobiológicos, cognitivos, comportamentais e ambientais para orientar decisões diagnósticas, prognósticas e terapêuticas individualizadas. Aplicada à psiquiatria, essa perspectiva propõe que pacientes com o mesmo diagnóstico formal podem apresentar mecanismos fisiopatológicos distintos, trajetórias clínicas heterogêneas e respostas terapêuticas variáveis, exigindo modelos de avaliação mais sensíveis à individualidade biológica e psicossocial de cada sujeito (2,5,6).

Uma das principais bases teóricas dessa transformação é representada pelo projeto Research Domain Criteria (RDoC), proposto pelo National Institute of Mental Health, que busca reorganizar a investigação psiquiátrica a partir de dimensões funcionais relacionadas a circuitos neurais, comportamento, cognição e sistemas biológicos, em vez de se limitar exclusivamente às categorias diagnósticas tradicionais (1-3). De maneira complementar, a Hierarchical

Taxonomy of Psychopathology (HiTOP) propõe uma organização dimensional e hierárquica da psicopatologia, oferecendo uma alternativa aos modelos nosológicos clássicos e favorecendo a compreensão dos transtornos mentais como espectros inter-relacionados de manifestações clínicas (4). Essas abordagens não eliminam a importância da avaliação clínica, mas ampliam sua capacidade interpretativa ao aproximá-la de medidas quantitativas e mecanismos subjacentes.

No campo terapêutico, a farmacogenômica representa uma das áreas mais avançadas da psiquiatria de precisão. A variabilidade genética envolvida no metabolismo, transporte e resposta aos psicofármacos pode influenciar eficácia, tolerabilidade, risco de efeitos adversos e necessidade de ajustes posológicos. Diretrizes internacionais, como as elaboradas pelo Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, têm consolidado recomendações relacionadas a genes como CYP2D6, CYP2C19 e CYP2B6, especialmente no uso de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e antidepressivos tricíclicos (11-13). Além disso, revisões, consensos e ensaios clínicos randomizados têm investigado a utilidade dos testes farmacogenômicos na

orientação da prescrição antidepressiva, sobretudo em pacientes com depressão maior, histórico de múltiplas falhas terapêuticas ou efeitos adversos relevantes (10,14-18).

Apesar dos avanços, a incorporação da farmacogenômica à prática clínica ainda exige interpretação cautelosa. Ensaios como o GUIDED e o PRIME Care demonstraram que o uso de testes farmacogenômicos pode reduzir prescrições com interações gene-fármaco previstas e contribuir para melhores taxas de resposta ou remissão em determinados contextos clínicos, embora os efeitos observados sobre desfechos sintomáticos nem sempre sejam robustos ou sustentados em todos os pontos de seguimento (15,16). Esses achados indicam que a farmacogenômica não deve ser compreendida como solução isolada, mas como componente de uma estratégia multimodal de decisão clínica, integrada à história do paciente, gravidade do quadro, comorbidades, uso concomitante de medicamentos e preferências terapêuticas.

Paralelamente, os biomarcadores moleculares, neurofisiológicos e de neuroimagem têm sido investigados como potenciais ferramentas para estratificação diagnóstica e predição de

resposta terapêutica. Estudos como o GENDEP e o CAN-BIND exemplificam esforços para compreender a resposta antidepressiva por meio da integração de dados genéticos, expressão gênica periférica, eletroencefalografia, neuroimagem funcional, cognição e características clínicas (19-24). Essa perspectiva é particularmente relevante na depressão maior, transtorno altamente prevalente, heterogêneo e associado a elevada carga individual e social, no qual a identificação precoce de preditores de resposta poderia reduzir tempo de sofrimento, exposição a tratamentos ineficazes e risco de cronificação.

A utilização de eletroencefalografia, ressonância magnética funcional e modelos computacionais avançados tem ampliado a possibilidade de identificação de assinaturas neurobiológicas associadas à resposta terapêutica. Estudos recentes indicam que padrões de conectividade funcional, medidas eletrofisiológicas e redes cerebrais multimodais podem contribuir para a construção de modelos preditivos individualizados em depressão maior (22-25). Contudo, a tradução desses achados para a prática clínica depende de validação externa, reprodutibilidade, custo-efetividade, padronização dos protocolos e desenvolvimento de ferramentas

interpretáveis para uso em ambientes assistenciais reais (7,8).

Outro eixo fundamental da psiquiatria de precisão é a genômica psiquiátrica. Grandes estudos de associação genômica ampla têm revelado a arquitetura poligênica complexa de transtornos como esquizofrenia e transtorno bipolar, identificando múltiplos loci associados ao risco e implicando vias biológicas relacionadas à função sináptica, neurodesenvolvimento e regulação neural (26,27). Embora os escores poligênicos de risco ainda não possuam aplicação diagnóstica isolada na prática clínica, eles representam uma ferramenta promissora para compreender vulnerabilidade, estratificação populacional, trajetórias de risco e possíveis subgrupos biológicos dentro de transtornos psiquiátricos altamente heterogêneos (28).

Além dos marcadores biológicos, os modelos preditivos baseados em inteligência artificial e aprendizagem de máquina têm ocupado papel crescente na psiquiatria moderna. A análise integrada de grandes volumes de dados clínicos, genéticos, neuropsicológicos, digitais e de neuroimagem pode contribuir para estimar risco individual, prever evolução clínica, apoiar decisões terapêuticas e

identificar perfis de maior vulnerabilidade (5-7). No campo da psicose, por exemplo, calculadoras individualizadas de risco desenvolvidas em coortes de alto risco clínico, como o NAPLS-2, demonstraram capacidade de estimar a probabilidade de conversão para psicose com base em variáveis clínicas, cognitivas e psicossociais, sendo posteriormente submetidas à validação externa (29,30).

Entretanto, o avanço da psiquiatria de precisão também impõe desafios científicos, clínicos, éticos e operacionais. Entre eles destacam-se a necessidade de validação em populações diversas, a redução de vieses algorítmicos, a proteção de dados sensíveis, a interpretação clínica de achados genéticos e neurobiológicos, o acesso equitativo às tecnologias e a prevenção de usos reducionistas dos biomarcadores. A complexidade dos transtornos mentais exige que a medicina de precisão seja compreendida como uma abordagem integrativa, e não meramente tecnológica, preservando a centralidade da escuta clínica, da subjetividade, do contexto psicossocial e da relação terapêutica.

Diante desse panorama, torna-se relevante sintetizar criticamente as evidências disponíveis sobre os avanços

da psiquiatria moderna e da medicina de precisão no diagnóstico e tratamento personalizado dos transtornos mentais. Assim, esta revisão integrativa tem como objetivo analisar estudos científicos recentes e relevantes sobre modelos dimensionais, farmacogenômica, biomarcadores, neuroimagem,

inteligência artificial, genômica psiquiátrica e ferramentas preditivas aplicadas à personalização do cuidado em saúde mental, discutindo suas contribuições, limitações e perspectivas para a prática clínica e para a pesquisa psiquiátrica internacional.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, método que permite reunir, analisar e sintetizar evidências científicas disponíveis sobre determinado fenômeno de interesse, contemplando diferentes delineamentos metodológicos e possibilitando uma compreensão ampla e crítica do tema investigado. A escolha por esse tipo de revisão justifica-se pela complexidade e multidimensionalidade da psiquiatria de precisão, campo que envolve contribuições provenientes de estudos conceituais, revisões sistemáticas, diretrizes clínicas, ensaios clínicos randomizados, estudos genômicos, investigações com biomarcadores, neuroimagem, eletroencefalografia, inteligência artificial e modelos preditivos aplicados aos transtornos mentais.

A questão norteadora desta revisão foi definida da seguinte forma: quais são os principais avanços científicos relacionados à medicina de precisão no diagnóstico, estratificação clínica e tratamento personalizado dos transtornos mentais? A partir dessa pergunta, buscou-se identificar evidências que abordassem a transição dos modelos diagnósticos categoriais para abordagens dimensionais, o uso de biomarcadores moleculares, genéticos, neurofisiológicos e de neuroimagem, a aplicação da farmacogenômica na prescrição de psicofármacos, o desenvolvimento de modelos preditivos individualizados e o emprego de inteligência artificial na tomada de decisão clínica em psiquiatria.

A busca bibliográfica foi realizada em bases científicas reconhecidas internacionalmente, com prioridade para PubMed/MEDLINE, National Center for

Biotechnology Information, periódicos de alto impacto em psiquiatria, neurociências, genética, farmacologia clínica e medicina translacional, além de diretrizes e consensos publicados em revistas especializadas. Foram considerados estudos indexados em periódicos como American Journal of Psychiatry, JAMA, JAMA Psychiatry, Nature, Nature Genetics, Molecular Psychiatry, Translational Psychiatry, Schizophrenia Bulletin, Clinical Pharmacology & Therapeutics, Frontiers in Psychiatry, BMC Psychiatry, NeuroImage: Clinical, Neuroscience & Biobehavioral Reviews e outros periódicos compatíveis com o escopo da investigação.

A estratégia de busca foi orientada por descritores e termos livres relacionados ao tema central do estudo, combinando expressões em inglês devido à predominância da literatura internacional sobre o assunto. Foram utilizados termos como “precision psychiatry”, “precision medicine”, “mental disorders”, “pharmacogenomics”, “pharmacogenetics”, “biomarkers”, “machine learning”, “artificial intelligence”, “neuroimaging”, “electroencephalography”, “genome-wide association study”, “polygenic risk score”, “major depressive disorder”,

“schizophrenia”, “bipolar disorder”, “psychosis risk”, “RDoC” e “HiTOP”. As combinações foram realizadas de forma a contemplar tanto estudos de base conceitual quanto pesquisas clínicas e translacionais associadas ao diagnóstico e ao tratamento personalizado dos transtornos mentais.

Foram adotados como critérios de inclusão: estudos publicados em periódicos científicos rastreáveis; artigos em inglês ou português; estudos diretamente relacionados à psiquiatria de precisão, biomarcadores, farmacogenômica, genômica psiquiátrica, neuroimagem, eletroencefalografia, inteligência artificial, modelos preditivos, diagnóstico dimensional ou tratamento personalizado em transtornos mentais; revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, diretrizes clínicas, consensos internacionais, estudos de associação genômica ampla e artigos conceituais de alta relevância para a fundamentação teórica do tema. Também foram incluídos estudos clássicos e estruturantes, ainda que publicados há mais tempo, quando considerados essenciais para a compreensão da evolução conceitual da psiquiatria moderna, como os trabalhos relacionados ao Research Domain Criteria e à

Hierarchical Taxonomy of pharmacogenômicas, estudos genômicos, Psychopathology. pesquisas com biomarcadores e aplicações de inteligência artificial.

Foram excluídos estudos sem relação direta com a medicina de precisão em psiquiatria, artigos opinativos sem contribuição conceitual relevante, publicações não rastreáveis, estudos duplicados, textos sem identificação clara de autoria ou periódico, trabalhos com enfoque exclusivamente psicoterapêutico sem abordagem de personalização diagnóstica ou terapêutica, bem como estudos cujo conteúdo não apresentasse contribuição objetiva para a análise dos avanços no diagnóstico e tratamento personalizado dos transtornos mentais.

Após a etapa de busca, os estudos foram submetidos a uma triagem inicial com base no título, resumo, periódico de publicação, tipo de delineamento e aderência ao tema proposto. Em seguida, os artigos potencialmente elegíveis foram avaliados quanto à relevância científica, rastreabilidade, contribuição metodológica e pertinência para os eixos analíticos da revisão. Ao final do processo, foram selecionados 30 estudos para compor a base científica principal do artigo. A seleção buscou garantir diversidade metodológica e equilíbrio entre fundamentos conceituais, evidências clínicas, diretrizes

Para a extração dos dados, foi elaborada uma matriz padronizada contendo as seguintes informações: autor e ano de publicação, país ou origem institucional predominante, desenho do estudo, amostra ou população analisada, transtorno mental investigado, marcador autonômico ou marcador de precisão avaliado, principais achados e contribuição para a discussão do artigo. Considerando que nem todos os estudos incluídos avaliaram marcadores autonômicos propriamente ditos, como variabilidade da frequência cardíaca, resposta galvânica da pele ou parâmetros cardiovasculares, optou-se por registrar, quando aplicável, o principal marcador de precisão abordado, incluindo marcadores genéticos, farmacogenômicos, neurofisiológicos, moleculares, neuroimagem, escores poligênicos, modelos computacionais ou frameworks dimensionais.

A análise dos estudos foi conduzida de forma qualitativa e interpretativa, buscando identificar convergências, limitações, lacunas e implicações clínicas relacionadas à psiquiatria de precisão. Os achados foram organizados em cinco

eixos temáticos principais: modelos diagnósticos dimensionais e transdiagnósticos; farmacogenômica e prescrição personalizada; biomarcadores multimodais aplicados à depressão e à resposta terapêutica; genômica psiquiátrica e escores poligênicos de risco; e modelos preditivos baseados em inteligência artificial, neuroimagem e calculadoras individualizadas de risco clínico. Essa categorização permitiu sintetizar os estudos de maneira coerente com a proposta do artigo e favoreceu a construção de uma discussão crítica sobre a aplicabilidade clínica das evidências.

Por se tratar de uma revisão integrativa baseada exclusivamente em dados secundários provenientes de estudos já publicados, não houve envolvimento direto de seres humanos, coleta de dados primários, intervenção clínica ou acesso a informações identificáveis de pacientes. Dessa forma, não foi necessária submissão a Comitê de

## RESULTADOS

A presente revisão integrativa incluiu 30 estudos selecionados por sua relevância científica para a compreensão dos avanços da psiquiatria moderna e da medicina de precisão no diagnóstico, estratificação clínica e tratamento personalizado dos transtornos mentais.

Ética em Pesquisa, conforme as normas aplicáveis a estudos de revisão bibliográfica. Ainda assim, foram respeitados os princípios de integridade científica, rastreabilidade das fontes, fidelidade às evidências originais e adequada citação dos trabalhos incluídos.

A apresentação dos resultados foi planejada de forma sintética, com a organização dos estudos por eixos temáticos, a fim de evitar uma tabela excessivamente extensa no corpo do artigo. A matriz completa de extração serviu como instrumento metodológico de apoio para a análise crítica, enquanto a tabela de resultados foi estruturada para destacar os grupos de evidências, os tipos de estudos incluídos e suas principais contribuições para a compreensão dos avanços da psiquiatria moderna e da medicina de precisão no diagnóstico e tratamento personalizado dos transtornos mentais.

Os estudos contemplaram diferentes delineamentos metodológicos, incluindo artigos conceituais, revisões narrativas, revisão sistemática, meta-análises, diretrizes clínicas, consensos internacionais, ensaios clínicos randomizados, estudos longitudinais, estudos genômicos de associação ampla, investigações com eletroencefalografia,

neuroimagem funcional, expressão gênica, inteligência artificial e modelos individualizados de predição clínica.

A análise qualitativa dos estudos permitiu a organização dos achados em cinco eixos temáticos principais: modelos diagnósticos dimensionais e transdiagnósticos; farmacogenômica e prescrição personalizada; biomarcadores multimodais aplicados à depressão e à resposta terapêutica; genômica psiquiátrica e escores poligênicos de risco; e modelos preditivos baseados em inteligência artificial, neuroimagem e calculadoras individualizadas de risco clínico. Essa categorização permitiu sintetizar as contribuições dos estudos incluídos e evidenciar como diferentes abordagens vêm sendo integradas ao desenvolvimento da psiquiatria de precisão.

Os estudos conceituais e taxonômicos demonstraram que a psiquiatria moderna tem se deslocado progressivamente de modelos diagnósticos exclusivamente categoriais para propostas dimensionais e biologicamente orientadas. O Research Domain Criteria e a Hierarchical Taxonomy of Psychopathology foram identificados como marcos relevantes nesse processo, por oferecerem

alternativas à classificação tradicional dos transtornos mentais e favorecerem uma compreensão mais integrada dos sintomas, circuitos neurobiológicos, domínios comportamentais e espectros psicopatológicos (1-4).

No eixo da farmacogenômica, foram identificadas evidências provenientes de diretrizes clínicas, consensos, meta-análises e ensaios clínicos randomizados. Esses estudos indicaram que variantes genéticas relacionadas ao metabolismo de psicofármacos, especialmente em genes como CYP2D6, CYP2C19 e CYP2B6, podem orientar decisões sobre escolha medicamentosa e ajuste de dose, particularmente no tratamento dos transtornos depressivos. Ensaios clínicos como GUIDED e PRIME Care demonstraram benefícios clínicos potenciais da testagem farmacogenômica, embora também tenham evidenciado que seus efeitos sobre remissão e resposta sintomática podem variar conforme o contexto clínico e metodológico (10-18).

Os estudos sobre biomarcadores multimodais concentraram-se predominantemente no transtorno depressivo maior, refletindo a relevância clínica e epidemiológica da depressão e sua reconhecida heterogeneidade biológica. Foram identificadas

investigações que avaliaram expressão gênica periférica, eletroencefalografia, conectividade funcional por ressonância magnética funcional e integração multimodal de dados clínicos e neurobiológicos. Esses estudos sugeriram que a combinação de marcadores moleculares, neurofisiológicos e de neuroimagem pode contribuir para a predição de resposta ao tratamento antidepressivo e para a estratificação de subgrupos de pacientes (19-25).

A genômica psiquiátrica foi representada por grandes estudos de associação genômica ampla e investigações com escores poligênicos de risco. Os achados demonstraram que transtornos como esquizofrenia e transtorno bipolar apresentam arquitetura genética complexa, poligênica e distribuída em múltiplos loci. Embora esses marcadores ainda não constituam instrumentos diagnósticos isolados na prática clínica, os estudos analisados indicaram sua relevância para

compreender vulnerabilidade, trajetórias de risco, possíveis subtipos biológicos e mecanismos fisiopatológicos associados aos transtornos mentais graves (26-28).

Por fim, os estudos relacionados à inteligência artificial, aprendizagem de máquina e modelos preditivos individualizados evidenciaram o crescimento de abordagens computacionais voltadas à análise integrada de dados clínicos, genéticos, neuropsicológicos e neurobiológicos. Modelos baseados em machine learning, deep learning, neuroimagem e calculadoras individualizadas de risco demonstraram potencial para apoiar a tomada de decisão clínica, estimar risco de conversão para psicose e prever resposta terapêutica. Contudo, os estudos também apontaram desafios relacionados à validação externa, reprodutibilidade, interpretabilidade dos modelos e implementação em ambientes clínicos reais (5-8,24,25,29,30).

**Tabela 1 - Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa segundo eixo de contribuição para a psiquiatria de precisão**

Eixo temático	Estudos incluídos	Tipo de evidência	Principais contribuições
Modelos diagnósticos dimensionais e transdiagnósticos	Insel et al. (1); Insel (2); Cuthbert (3); Kotov et al. (4)	Artigos conceituais, taxonômicos e de fundamentação teórica	Fundamentam a transição da psiquiatria baseada exclusivamente em categorias diagnósticas para modelos dimensionais, transdiagnósticos e biologicamente orientados. O RDoC propõe a investigação dos transtornos mentais a partir de domínios funcionais, circuitos neurais e níveis de análise, enquanto o HiTOP organiza a psicopatologia em espectros hierárquicos.
Farmacogenômica e prescrição personalizada	Bousman et al. (10); Bousman et al. (11); Hicks et al. (12); Hicks et al. (13); Bousman et al. (14); Greden et al. (15); Oslin et al. (16); Tiwari et al. (17); Arnone et al. (18); Uher et al. (19)	Diretrizes clínicas, consensos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e estudo farmacogenômico	Demonstram que variantes genéticas, especialmente em CYP2D6, CYP2C19 e CYP2B6, podem contribuir para a personalização da prescrição de antidepressivos e redução de interações gene-fármaco. Os ensaios clínicos indicam benefícios potenciais da testagem farmacogenômica, embora com magnitude variável nos desfechos clínicos.
Biomarcadores multimodais em depressão e resposta terapêutica	Lam et al. (20); Fiori et al. (21); Schwartzmann et al. (22); Jaworska et al. (23); Harris et al. (24); Jiao et al. (25)	Estudos longitudinais, protocolos multicêntricos, expressão gênica, EEG, fMRI, machine learning e deep learning	Evidenciam o potencial da integração de biomarcadores moleculares, eletrofisiológicos e de neuroimagem para prever resposta ao tratamento antidepressivo. Os achados reforçam que abordagens multimodais podem ser mais promissoras do que biomarcadores isolados na estratificação de pacientes com depressão maior.
Genômica psiquiátrica e escores poligênicos de risco	Trubetskoy et al. (26); Mullins et al. (27); Jiang et al. (28)	Estudos de associação genômica ampla e investigação com escore poligênico de risco	Demonstram a arquitetura genética complexa e poligênica de transtornos como esquizofrenia e transtorno bipolar. Os estudos identificam loci associados ao risco, genes relacionados à biologia sináptica e possíveis aplicações futuras dos escores poligênicos na estratificação de vulnerabilidade.
Inteligência artificial, neuroimagem e modelos individualizados de predição clínica	Bzdok e Meyer-Lindenberg (5); Chen et al. (6); Salazar de Pablo et al. (7); Etkin e Mathalon (8); Harris et al. (24); Jiao et al. (25); Cannon et al. (29); Carrión et al. (30)	Revisões, modelos computacionais, neuroimagem funcional, deep learning, calculadoras de risco e validação externa	Reforçam o papel da inteligência artificial e dos modelos preditivos na análise integrada de dados clínicos e neurobiológicos. As calculadoras de risco psicótico e os modelos baseados em neuroimagem indicam potencial para previsão individualizada, embora ainda dependam de validação externa, padronização e aplicabilidade clínica.

De modo geral, os resultados indicam que a psiquiatria de precisão não se restringe a uma única tecnologia ou biomarcador, mas constitui um campo integrativo que combina diagnóstico dimensional, farmacogenômica, biomarcadores multimodais, genômica psiquiátrica e inteligência artificial. A principal tendência observada nos estudos analisados é a busca por modelos capazes

de reduzir a heterogeneidade clínica dos transtornos mentais, melhorar a predição de resposta terapêutica e orientar intervenções mais individualizadas. No entanto, também se observou que grande parte das evidências ainda se encontra em estágio translacional, exigindo maior validação em populações diversas e incorporação cautelosa à prática clínica.

## DISCUSSÃO

Os achados desta revisão integrativa evidenciam que a psiquiatria moderna caminha para uma transformação paradigmática, marcada pela incorporação gradual de modelos dimensionais, biomarcadores, farmacogenômica, genômica psiquiátrica, neuroimagem, eletroencefalografia e inteligência artificial na compreensão dos transtornos mentais. A análise dos 30 estudos incluídos demonstra que a medicina de precisão em psiquiatria não deve ser compreendida como uma substituição da avaliação clínica tradicional, mas como uma ampliação metodológica e translacional da prática psiquiátrica, capaz de integrar diferentes níveis de informação para melhorar

diagnóstico, estratificação de risco, prognóstico e seleção terapêutica.

Um dos principais pontos identificados refere-se à insuficiência dos modelos diagnósticos exclusivamente categoriais para representar a complexidade dos transtornos mentais. Sistemas classificatórios tradicionais, embora fundamentais para padronização clínica e pesquisa, apresentam limitações diante da elevada heterogeneidade sintomática, da sobreposição entre diagnósticos, da presença frequente de comorbidades e da variabilidade individual na resposta ao tratamento. Nesse sentido, o Research Domain Criteria surge como uma proposta estruturante ao deslocar o foco da classificação sindrômica para dimensões funcionais relacionadas a circuitos neurais, processos cognitivos, comportamento e sistemas biológicos (1-

3). De modo complementar, o HiTOP propõe uma organização hierárquica da psicopatologia, permitindo compreender sintomas e transtornos como manifestações distribuídas em espectros dimensionais, e não apenas como entidades diagnósticas isoladas (4).

Essa mudança conceitual possui implicações diretas para a medicina de precisão. Para que o tratamento psiquiátrico seja verdadeiramente personalizado, é necessário reconhecer que indivíduos com o mesmo diagnóstico formal podem apresentar perfis neurobiológicos, genéticos, cognitivos e psicossociais distintos. Assim, dois pacientes classificados com transtorno depressivo maior, transtorno bipolar ou esquizofrenia podem responder de forma completamente diferente ao mesmo medicamento, apresentar trajetórias clínicas divergentes e demandar estratégias terapêuticas específicas. A psiquiatria de precisão, nesse contexto, propõe uma lógica clínica menos centrada no rótulo diagnóstico isolado e mais orientada à identificação de mecanismos, trajetórias e marcadores individuais de vulnerabilidade, resposta e prognóstico.

A farmacogenômica destacou-se como um dos campos mais avançados e

operacionalizáveis da psiquiatria de precisão. Estudos e diretrizes incluídos nesta revisão demonstram que variantes genéticas associadas ao metabolismo de psicofármacos, sobretudo em genes como CYP2D6, CYP2C19 e CYP2B6, podem interferir diretamente na concentração plasmática, tolerabilidade e resposta clínica a antidepressivos e outros psicofármacos (11-13). As diretrizes do Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium representam um marco relevante por oferecerem recomendações práticas para ajuste de dose e seleção medicamentosa com base no perfil metabolizador do paciente, especialmente no uso de inibidores seletivos da recaptção de serotonina e antidepressivos tricíclicos (11-13).

Entretanto, os resultados também demonstram que a farmacogenômica ainda deve ser interpretada com cautela. Ensaios clínicos randomizados e meta-análises sugerem que a testagem farmacogenômica pode contribuir para maior taxa de resposta ou remissão em determinados grupos de pacientes com depressão maior, especialmente nos casos de falha terapêutica prévia, efeitos adversos importantes ou múltiplas tentativas medicamentosas (10,15-18). O estudo GUIDED, por exemplo, demonstrou benefícios clínicos em

desfechos secundários relacionados à resposta e remissão, enquanto o PRIME Care evidenciou redução na prescrição de medicamentos com interações gene-fármaco previstas, embora os efeitos sobre remissão tenham sido modestos e variáveis ao longo do seguimento (15,16). Esses achados indicam que os testes farmacogenômicos podem ser úteis como ferramenta auxiliar de decisão, mas não substituem julgamento clínico, avaliação longitudinal, análise de comorbidades e escuta das preferências do paciente.

A discussão sobre farmacogenômica também revela uma tensão importante entre entusiasmo tecnológico e aplicabilidade clínica. Embora o perfil genético possa orientar a escolha de medicamentos, a resposta terapêutica em psiquiatria é multifatorial e envolve aspectos farmacodinâmicos, ambientais, psicológicos, epigenéticos, inflamatórios, hormonais e sociais. O estudo GENDEP reforça essa complexidade ao demonstrar que a resposta antidepressiva possui base genética distribuída e não pode ser explicada adequadamente por variantes isoladas (19). Portanto, a farmacogenômica deve ser inserida em uma abordagem multimodal, combinando dados clínicos, genéticos, histórico terapêutico, efeitos adversos, adesão ao tratamento e características psicossociais.

Outro eixo central identificado foi o avanço dos biomarcadores multimodais, especialmente no transtorno depressivo maior. Estudos como CAN-BIND e EMBARC apontam para uma tendência crescente de integração entre dados clínicos, moleculares, neurofisiológicos e de neuroimagem na tentativa de prever resposta ao tratamento antidepressivo (20-25). A depressão maior é um transtorno altamente heterogêneo, com múltiplas vias fisiopatológicas possíveis, incluindo alterações em circuitos neurais, resposta ao estresse, inflamação, plasticidade sináptica, neurotransmissão, sono, cognição e regulação emocional. Por isso, a identificação de um biomarcador único e universal para diagnóstico ou resposta terapêutica parece improvável. A maior promessa reside em modelos compostos, capazes de combinar diferentes camadas de informação.

A eletroencefalografia aparece como uma ferramenta particularmente relevante por sua acessibilidade relativa, menor custo quando comparada à neuroimagem funcional e capacidade de captar padrões dinâmicos da atividade cerebral. Estudos incluídos nesta revisão indicam que modelos baseados em EEG, especialmente quando associados a técnicas de machine learning, podem

contribuir para prever resposta a antidepressivos, em particular aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (22,23). Essa abordagem é promissora porque aproxima a psiquiatria de uma avaliação funcional objetiva, potencialmente aplicável em contextos clínicos com maior viabilidade operacional do que exames complexos e de alto custo.

A neuroimagem funcional, por sua vez, tem contribuído para a identificação de padrões de conectividade cerebral associados à resposta terapêutica. Estudos utilizando ressonância magnética funcional em repouso demonstram que características pré-tratamento e alterações precoces de conectividade podem auxiliar na predição da resposta ao escitalopram e a outros antidepressivos (24). Mais recentemente, abordagens baseadas em deep learning e redes cerebrais multimodais passaram a integrar dados de fMRI e EEG para identificar assinaturas individualizadas de resposta em depressão maior (25). Esses achados reforçam o potencial da neuroimagem como instrumento de estratificação, mas também evidenciam desafios relacionados ao custo, padronização de protocolos, necessidade de validação externa e reprodutibilidade entre diferentes centros.

A genômica psiquiátrica representa outro campo fundamental para a consolidação da psiquiatria de precisão. Grandes estudos de associação genômica ampla demonstraram que transtornos como esquizofrenia e transtorno bipolar possuem arquitetura genética complexa, com múltiplos loci de risco distribuídos ao longo do genoma (26,27). No caso da esquizofrenia, os achados implicam genes e vias relacionadas à biologia sináptica, reforçando a natureza neurodesenvolvimental e neurobiológica do transtorno (26). No transtorno bipolar, os estudos genômicos ampliam a compreensão sobre vulnerabilidade, heterogeneidade clínica e possíveis mecanismos compartilhados com outros transtornos psiquiátricos (27).

Apesar de seu valor científico, os escores poligênicos de risco ainda apresentam limitações importantes para aplicação clínica individual. Eles podem contribuir para estimativas populacionais de vulnerabilidade e para pesquisas sobre estratificação de risco, mas ainda não possuem precisão suficiente para diagnóstico isolado, previsão individual definitiva ou tomada de decisão terapêutica independente. Estudos em populações jovens com transtorno bipolar ou alto risco para bipolaridade indicam que esses escores podem oferecer

informações relevantes sobre vulnerabilidade, mas sua utilidade clínica permanece dependente de maior validação, diversidade amostral e integração com variáveis ambientais, familiares e clínicas (28).

A inteligência artificial e a aprendizagem de máquina emergem como ferramentas transversais, capazes de integrar grandes volumes de dados e identificar padrões não evidentes por métodos estatísticos tradicionais. Revisões incluídas nesta análise destacam que modelos computacionais podem apoiar a predição diagnóstica, prognóstica e terapêutica, especialmente quando combinam dados clínicos, cognitivos, neurobiológicos, genéticos e digitais (5-7). No entanto, a aplicação da IA em psiquiatria exige rigor metodológico, interpretabilidade, validação externa e atenção a vieses algorítmicos. Um modelo altamente preciso em uma amostra de pesquisa pode apresentar desempenho inferior quando aplicado a populações clínicas diversas, com diferentes contextos sociais, culturais, étnicos e assistenciais.

A experiência das calculadoras individualizadas de risco psicótico ilustra de forma clara as possibilidades e os limites da predição clínica em psiquiatria.

O modelo desenvolvido no NAPLS-2 permitiu estimar o risco de conversão para psicose em indivíduos com alto risco clínico, utilizando variáveis clínicas, cognitivas e psicossociais (29). A validação externa com o projeto EDIPPP reforçou a robustez do modelo, demonstrando que ferramentas preditivas podem ser úteis quando desenvolvidas com rigor e testadas em amostras independentes (30). Ainda assim, a utilização clínica dessas calculadoras exige cautela, pois previsões de risco em saúde mental podem gerar impactos psicológicos, estigmatização, decisões terapêuticas prematuras e dilemas éticos relacionados à comunicação do risco.

Outro aspecto relevante diz respeito à necessidade de validação translacional. Muitos biomarcadores e modelos preditivos apresentam resultados promissores em ambientes controlados de pesquisa, mas ainda enfrentam obstáculos para incorporação à rotina clínica. Entre esses obstáculos estão a heterogeneidade das populações estudadas, a falta de padronização dos métodos de coleta e análise, o tamanho limitado de algumas amostras, a ausência de replicação independente, o custo de determinadas tecnologias e a dificuldade de transformar resultados complexos em recomendações clínicas simples, seguras e interpretáveis.

Portanto, a psiquiatria de precisão ainda se encontra em fase de consolidação, com áreas mais maduras, como a farmacogenômica, e outras ainda em desenvolvimento translacional, como modelos multimodais baseados em neuroimagem e inteligência artificial.

A discussão ética também é indispensável. A utilização de dados genéticos, neurobiológicos e digitais em saúde mental envolve informações altamente sensíveis, relacionadas não apenas ao estado atual do paciente, mas também a riscos futuros, vulnerabilidades familiares e possíveis predições comportamentais. A proteção da privacidade, o consentimento informado, a segurança dos dados, a equidade no acesso às tecnologias e a prevenção de discriminação genética ou algorítmica são aspectos essenciais para a implementação responsável da medicina de precisão em psiquiatria. Além disso, é necessário evitar que biomarcadores sejam utilizados de forma reducionista, ignorando a subjetividade, a história de vida, o sofrimento psíquico e o contexto social dos pacientes.

A análise dos estudos também aponta para a importância de uma psiquiatria de precisão integrativa. O futuro da área provavelmente não estará

em um único teste, exame ou algoritmo, mas na combinação inteligente de múltiplas dimensões: entrevista clínica qualificada, história longitudinal, resposta prévia a tratamentos, perfil farmacogenômico, biomarcadores moleculares, dados neurofisiológicos, neuroimagem, medidas cognitivas, fatores ambientais e preferências do paciente. Essa integração pode permitir uma prática mais preditiva, preventiva, personalizada e participativa, aproximando a psiquiatria dos princípios centrais da medicina de precisão sem abandonar sua natureza clínica, relacional e humanística.

Dessa forma, os estudos incluídos nesta revisão demonstram que a psiquiatria de precisão já possui fundamentos científicos relevantes, especialmente em áreas como farmacogenômica, modelos dimensionais, biomarcadores multimodais, genômica psiquiátrica e inteligência artificial. Entretanto, a incorporação ampla dessas ferramentas à prática clínica ainda depende de validação robusta, padronização internacional, treinamento profissional, avaliação de custo-efetividade e desenvolvimento de protocolos clínicos aplicáveis. O principal desafio contemporâneo não é apenas produzir biomarcadores ou

algoritmos, mas transformá-los em instrumentos seguros, acessíveis, interpretáveis e clinicamente úteis para melhorar o cuidado em saúde mental.

Portanto, a psiquiatria moderna encontra-se em um ponto de transição entre o modelo tradicional, centrado em categorias diagnósticas e respostas terapêuticas médias, e um novo paradigma orientado pela individualização do cuidado. A medicina de precisão oferece uma possibilidade concreta de reduzir a distância entre a heterogeneidade dos transtornos mentais e a necessidade de intervenções mais específicas, eficazes e toleráveis. Contudo, seu sucesso dependerá da capacidade de integrar ciência de ponta, prudência clínica, responsabilidade ética e compromisso com a complexidade humana que caracteriza o sofrimento mental.

## CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa permitiu evidenciar que a psiquiatria moderna encontra-se em um processo de transição paradigmática, impulsionado pelo avanço da medicina de precisão e pela necessidade de superar limitações históricas dos modelos diagnósticos e terapêuticos tradicionais. Os estudos

analizados demonstram que os transtornos mentais não podem ser compreendidos apenas como categorias clínicas homogêneas, uma vez que apresentam elevada heterogeneidade sintomática, múltiplas trajetórias evolutivas, diferentes bases neurobiológicas e ampla variabilidade de resposta aos tratamentos disponíveis.

Os achados indicam que modelos dimensionais e transdiagnósticos, como o RDoC e o HiTOP, oferecem fundamentos relevantes para uma compreensão mais integrada da psicopatologia, aproximando sintomas, comportamento, cognição, circuitos neurais e mecanismos biológicos. Essa perspectiva contribui para deslocar a prática psiquiátrica de uma lógica exclusivamente categorial para uma abordagem mais funcional, individualizada e orientada por mecanismos subjacentes ao sofrimento mental.

A farmacogenômica destacou-se como uma das áreas com maior aplicabilidade clínica imediata na psiquiatria de precisão, especialmente no tratamento dos transtornos depressivos. As evidências analisadas sugerem que testes genéticos relacionados ao metabolismo de psicofármacos podem auxiliar na escolha medicamentosa, no

ajuste de dose, na redução de interações gene-fármaco e na prevenção de efeitos adversos. No entanto, os resultados também demonstram que esses testes devem ser compreendidos como ferramentas complementares, e não como substitutos da avaliação clínica, uma vez que a resposta terapêutica em psiquiatria é influenciada por fatores biológicos, psicológicos, sociais, ambientais e contextuais.

Os biomarcadores multimodais, incluindo expressão gênica periférica, eletroencefalografia, neuroimagem funcional e modelos computacionais, demonstraram potencial para aprimorar a predição de resposta terapêutica, sobretudo no transtorno depressivo maior. Entretanto, a maior parte dessas evidências ainda se encontra em fase translacional, exigindo validação externa, padronização metodológica, reprodutibilidade e avaliação de custo-efetividade antes de sua ampla incorporação à rotina clínica.

No campo da genômica psiquiátrica, grandes estudos de associação genômica ampla e investigações com escores poligênicos de risco ampliaram a compreensão sobre a arquitetura genética complexa de transtornos como esquizofrenia e transtorno bipolar.

Embora esses marcadores ainda não apresentem utilidade diagnóstica isolada, eles representam instrumentos promissores para compreender vulnerabilidade, estratificação de risco, mecanismos fisiopatológicos e possíveis subgrupos biológicos dentro dos transtornos mentais graves.

A inteligência artificial e os modelos preditivos individualizados também emergem como ferramentas estratégicas para a psiquiatria de precisão, ao possibilitarem a integração de grandes volumes de dados clínicos, genéticos, neuropsicológicos, neurofisiológicos e de neuroimagem. As calculadoras de risco psicótico e os modelos baseados em aprendizagem de máquina indicam caminhos promissores para a prevenção, o prognóstico e a tomada de decisão terapêutica. Contudo, sua aplicação clínica requer cautela, sobretudo em relação à interpretabilidade, validação em populações diversas, proteção de dados sensíveis, redução de vieses algorítmicos e responsabilidade ética no uso de predições em saúde mental.

De modo geral, conclui-se que a medicina de precisão representa uma das principais fronteiras da psiquiatria contemporânea, com potencial para tornar o cuidado em saúde mental mais

preditivo, preventivo, personalizado e participativo. Entretanto, sua consolidação dependerá da integração equilibrada entre inovação tecnológica, rigor científico, julgamento clínico e sensibilidade humanística. O futuro da psiquiatria de precisão não reside em um único biomarcador, teste genético ou algoritmo, mas na combinação de múltiplas dimensões de análise capazes de reconhecer a complexidade biológica, psicológica e social dos transtornos mentais.

Assim, os avanços no diagnóstico e no tratamento personalizado dos transtornos mentais apontam para uma psiquiatria mais sofisticada, baseada em evidências e orientada à individualidade do paciente. Ainda que existam desafios metodológicos, clínicos, éticos e operacionais importantes, os estudos revisados demonstram que a medicina de precisão já constitui um caminho promissor para melhorar a efetividade terapêutica, reduzir a lógica de tentativa e erro, antecipar riscos, personalizar intervenções e ampliar a qualidade do cuidado em saúde mental.

## REFERÊNCIAS

1. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al.

Research Domain Criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):748-751. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09091379.

2. Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2014;171(4):395-397. doi:10.1176/appi.ajp.2014.14020138.

3. Cuthbert BN. Research Domain Criteria: toward future psychiatric nosologies. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(1):89-97. doi:10.31887/DCNS.2015.17.1/bcuthbert.

4. Kotov R, Krueger RF, Watson D, Achenbach TM, Althoff RR, Bagby RM, et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): a dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol*. 2017;126(4):454-477. doi:10.1037/abn0000258.

5. Bzdok D, Meyer-Lindenberg A. Machine learning for precision psychiatry: opportunities and challenges. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018;3(3):223-230. doi:10.1016/j.bpsc.2017.11.007.

6. Chen ZS, Kulkarni P, Galatzer-Levy IR, Bigio B, Nasca C, Zhang Y. Modern views of machine learning for precision psychiatry. *Patterns (N Y)*. 2022;3(11):100602. doi:10.1016/j.patter.2022.100602.

7. Salazar de Pablo G, Studerus E, Vaquerizo-Serrano J, Irving J, Catalan A, Oliver D, et al. Implementing precision psychiatry: a systematic review of individualized prediction models for clinical practice. *Schizophr Bull*. 2021;47(2):284-297. doi:10.1093/schbul/sbaa120.

8. Etkin A, Mathalon DH. Bringing imaging biomarkers into clinical

- reality in psychiatry. *JAMA Psychiatry*. 2024. doi:10.1001/jamapsychiatry.2024.2553.
9. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Sala F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Manzanares J. Biomarkers in psychiatry: concept, definition, types and relevance to the clinical reality. *Front Psychiatry*. 2020;11:432. doi:10.3389/fpsy.2020.00432.
  10. Bousman CA, Arandjelovic K, Mancuso SG, Eyre HA, Dunlop BW. Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacogenomics*. 2019;20(1):37-47. doi:10.2217/pgs-2018-0142.
  11. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A genotypes and serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;114(1):51-68. doi:10.1002/cpt.2903.
  12. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):127-134. doi:10.1002/cpt.147.
  13. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):37-44. doi:10.1002/cpt.597.
  14. Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, Amare AT, Aschauer H, Baune BT, et al. Review and consensus on pharmacogenomic testing in psychiatry. *Pharmacogenomics J*. 2021;21(1):1-12. doi:10.1038/s41397-020-0185-5.
  15. Greden JF, Parikh SV, Rothschild AJ, Thase ME, Dunlop BW, DeBattista C, et al. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: a large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *J Psychiatr Res*. 2019;111:59-67. doi:10.1016/j.jpsychires.2019.01.003.
  16. Oslin DW, Lynch KG, Shih MC, Ingram EP, Wray LO, Chapman SR, et al. Effect of pharmacogenomic testing for drug-gene interactions on medication selection and remission of symptoms in major depressive disorder: the PRIME Care randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328(2):151-161. doi:10.1001/jama.2022.9805.
  17. Tiwari AK, Zai CC, Altar CA, Kaluzioka S, Marshe VS, Freeman N, et al. Clinical utility of combinatorial pharmacogenomic testing in depression: a Canadian patient- and rater-blinded, randomized, controlled trial. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):101. doi:10.1038/s41398-022-01847-8.
  18. Arnone D, Omar O, Arora T, Östlundh L, Ramaraj R, Javaid S, et al. Effectiveness of pharmacogenomic tests including CYP2D6 and CYP2C19 genomic variants for guiding the treatment of depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;144:104965.

- doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104965.
19. Uher R, Perroud N, Ng MYM, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, et al. Genome-wide pharmacogenetics of antidepressant response in the GENDEP project. *Am J Psychiatry*. 2010;167(5):555-564. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09070932.
  20. Lam RW, Milev R, Rotzinger S, Andreazza AC, Blier P, Brenner C, et al. Discovering biomarkers for antidepressant response: protocol from the Canadian Biomarker Integration Network in Depression (CAN-BIND) and clinical characteristics of the first patient cohort. *BMC Psychiatry*. 2016;16:105. doi:10.1186/s12888-016-0785-x.
  21. Fiori LM, Lin R, Ju C, Belzeaux R, Turecki G, Kennedy SH, et al. Treatment-emergent and trajectory-based peripheral gene expression markers of antidepressant response. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):439. doi:10.1038/s41398-021-01564-8.
  22. Schwartzmann B, Foster JA, Rotzinger S, Kennedy SH, Lam RW, Milev R, et al. Developing an electroencephalography-based model for predicting response to selective serotonin reuptake inhibitors in depression. *JAMA Netw Open*. 2023;6(9). doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.36300.
  23. Jaworska N, de la Salle S, Ibrahim MH, Blier P, Knott V. Leveraging machine learning approaches for predicting antidepressant treatment response using electroencephalography (EEG) and clinical data. *Front Psychiatry*. 2019;9:768. doi:10.3389/fpsy.2018.00768.
  24. Harris JK, Teng C, Rajji TK, Farzan F, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, et al. Predicting escitalopram treatment response from pre-treatment and early response resting-state fMRI in a multi-site sample: a CAN-BIND-1 report. *Neuroimage Clin*. 2022;35:103102. doi:10.1016/j.nicl.2022.103102.
  25. Jiao Y, Zhao K, Wei X, Carlisle NB, Keller CJ, Oathes DJ, et al. Deep graph learning of multimodal brain networks defines treatment-predictive signatures in major depression. *Mol Psychiatry*. 2025;30:3963-3974. doi:10.1038/s41380-025-02974-6.
  26. Trubetskoy 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.
  27. 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.
  28. Jiang X, Zai CC, Dimick MK, Kennedy JL, Young LT, Birmaher B, et al. Psychiatric polygenic risk scores across youth with bipolar disorder, youth at high risk for bipolar disorder, and controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2024;63(11):1149-1157. doi:10.1016/j.jaac.2023.12.009.
  29. Cannon TD, Yu C, Addington J, Bearden CE, Cadenhead KS, Cornblatt BA, et al. An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. *Am J Psychiatry*. 2016;173(10):980-988. doi:10.1176/appi.ajp.2016.15070890.
  30. Carrión RE, Cornblatt BA, Burton CZ, Tso IF, Auther AM, Adelsheim S, et al. Personalized prediction of psychosis: external validation of the NAPLS-2 psychosis risk calculator with the EDIPPP project. *Am J*

Psychiatry. 2016;173(10):989-996.  
doi:10.1176/appi.ajp.2016.15121565.