



Influência das variações genéticas na eficácia do tratamento de transtornos de personalidade

Júlia Diniz Pereira ¹, Luana Seffrin ², Vitor Marcelo Pasqualotto ³.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n4p90-99>

Artigo recebido em 22 de Fevereiro e publicado em 02 de Abril de 2025

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Os transtornos de personalidade (TPs) são condições psiquiátricas complexas, caracterizadas por padrões persistentes de comportamento, cognição e regulação emocional desadaptáveis. A resposta ao tratamento nesses transtornos, incluindo intervenções farmacológicas e psicoterapêuticas, é notoriamente variável, refletindo tanto a heterogeneidade dos TPs quanto a influência de fatores genéticos e ambientais. Este artigo revisa criticamente a literatura atual sobre a relação entre variações genéticas e a resposta ao tratamento em TPs, com foco nas interações gene-ambiente (GxE) e suas implicações terapêuticas. Genes associados aos sistemas serotoninérgico (*SLC6A4*), dopaminérgico (*DRD4*) e de neuroplasticidade (*BDNF*) emergem como fatores chave na modulação da resposta a intervenções farmacológicas, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e estabilizadores de humor. A variante *short* do polimorfismo 5-HTTLPR, por exemplo, está associada a uma menor eficácia dos ISRS e uma maior sensibilidade ao estresse, enquanto o polimorfismo Val66Met no *BDNF* afeta a resposta à psicoterapia em pacientes com transtorno de personalidade borderline. Além disso, as interações GxE, especialmente em indivíduos expostos a traumas precoces, são cruciais para compreender as diferenças interindividuais na resposta terapêutica, enfatizando a necessidade de abordagens personalizadas no tratamento de TPs. A revisão conclui que a integração de dados genéticos e ambientais na formulação de estratégias terapêuticas representa uma promissora via para a psiquiatria personalizada, capaz de melhorar significativamente os desfechos clínicos e otimizar a eficácia das intervenções.

PALAVRAS-CHAVE: Transtornos de personalidade; Variações genéticas; Neuroplasticidade.

Influence of genetic variations on the effectiveness of personality disorder treatment

ABSTRACT

Personality disorders (PDs) are complex psychiatric conditions characterized by persistent patterns of maladaptive behavior, cognition, and emotion regulation. Response to treatment in these disorders, including pharmacological and psychotherapeutic interventions, is notoriously variable, reflecting both the heterogeneity of PDs and the influence of genetic and environmental factors. This article critically reviews the current literature on the relationship between genetic variations and treatment response in PDs, focusing on gene-environment (GxE) interactions and their therapeutic implications. Genes associated with the serotonergic (SLC6A4), dopaminergic (DRD4), and neuroplasticity (BDNF) systems emerge as key factors in modulating response to pharmacological interventions, such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and mood stabilizers. The short variant of the 5-HTTLPR polymorphism, for example, is associated with reduced efficacy of SSRIs and increased sensitivity to stress, while the Val66Met polymorphism in BDNF affects response to psychotherapy in patients with borderline personality disorder. Furthermore, GxE interactions, especially in individuals exposed to early trauma, are crucial to understanding interindividual differences in therapeutic response, emphasizing the need for personalized approaches in the treatment of PDs. The review concludes that the integration of genetic and environmental data in the formulation of therapeutic strategies represents a promising avenue for personalized psychiatry, capable of significantly improving clinical outcomes and optimizing the efficacy of interventions.

Keywords: Personality disorders; Genetic variations; Neuroplasticity.

Instituição afiliada – 1 Universidade de Rio verde Goianésia, 2 Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, 3 Universidade do Sul de Santa Catarina.

Autor correspondente: Júlia Diniz Pereira. juliadinizpereira6@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



INTRODUÇÃO

Os transtornos de personalidade (TPs) são condições psiquiátricas caracterizadas por padrões inflexíveis de comportamento, cognição e afeto, que desviam das normas culturais e causam sofrimento ou prejuízos funcionais. Entre os principais estão os transtornos borderline (TPB), antissocial (TPA) e narcisista (TPN), frequentemente associados a comorbidades como transtornos de humor, ansiedade e abuso de substâncias. Esses transtornos sobrecarregam os sistemas de saúde devido à cronicidade dos sintomas e ao alto uso de recursos médicos (Ansari *et al.*, 2023).

A resposta ao tratamento varia conforme a intervenção e as características do paciente. Terapias como a comportamental dialética (DBT) e o uso de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) são comuns no manejo de sintomas como impulsividade e instabilidade emocional. Porém, a eficácia desses métodos é limitada, e muitos pacientes apresentam respostas insatisfatórias ou efeitos adversos, indicando a necessidade de compreender melhor os fatores que influenciam essa variabilidade (Ghodrati *et al.*, 2022).

Estudos em genética psiquiátrica sugerem que variações genéticas, especialmente polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), podem influenciar a resposta terapêutica nos TPs. A interação entre genética, fatores ambientais e psicológicos afeta tanto a suscetibilidade aos TPs quanto a resposta ao tratamento. Genes ligados aos sistemas neurotransmissores, como o serotoninérgico e o dopaminérgico, além da neuroplasticidade, têm sido estudados por seu impacto no tratamento desses transtornos. A psiquiatria personalizada busca integrar dados genéticos na escolha terapêutica, permitindo tratamentos mais eficazes e direcionados. A identificação de biomarcadores genéticos pode melhorar os desfechos clínicos e a abordagem dos TPs (Sun; Zhang; Zhou, 2023).

Assim, esta revisão visa explorar o papel das variações genéticas na resposta ao tratamento em TPs, com ênfase nos principais genes envolvidos e suas implicações terapêuticas. Discutem-se as evidências mais recentes sobre a influência de polimorfismos genéticos no sistema serotoninérgico, dopaminérgico e de neuroplasticidade, além das interações gene-ambiente que podem modular a eficácia dos tratamentos farmacológicos e psicoterapêuticos.

METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão narrativa que explora e sintetiza evidências científicas sobre a relação entre variações genéticas e a resposta ao tratamento em indivíduos com transtornos de personalidade. A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados eletrônicas relevantes nas ciências da saúde e neurociências, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science. Foram incluídos estudos publicados entre 2020 e 2025, focando em pesquisas sobre a relação entre polimorfismos genéticos, como SNPs, e a resposta a tratamentos farmacológicos e psicoterapêuticos em pacientes com transtornos de personalidade, especialmente transtorno de personalidade borderline (TPB), antissocial (TPA) e narcisista (TPN). Utilizou-se uma combinação de palavras-chave como "transtornos de personalidade", "variações genéticas", "polimorfismos", "farmacogenética", "resposta ao tratamento" e "psicoterapia".

Os critérios de inclusão e exclusão foram previamente estabelecidos. Incluíram-se artigos originais de pesquisa com amostras clínicas humanas, revisões sistemáticas e meta-análises. Excluíram-se revisões narrativas pré-existent, relatos de caso, estudos em modelos animais ou experimentais e pesquisas não publicadas em inglês ou português. Estudos focados em genes relacionados a sistemas neurotransmissores, como serotoninérgico e dopaminérgico, e genes ligados à neuroplasticidade, como o BDNF, foram priorizados. Após a seleção inicial dos artigos, os dados foram extraídos para sintetizar as principais conclusões de cada estudo sobre os genes investigados, a natureza das variações genéticas (como SNPs) e as respostas clínicas aos tratamentos. Informações sobre a metodologia de cada estudo, tipo de intervenção terapêutica, tamanho da amostra e achados principais foram coletadas e analisadas qualitativamente. Potenciais vieses e limitações metodológicas, como tamanho reduzido das amostras e ausência de replicação dos achados genéticos, também foram considerados.

Com base nas evidências coletadas, discutiram-se as implicações terapêuticas da genética na prática clínica atual e as perspectivas futuras para a medicina personalizada no manejo dos transtornos de personalidade. Esta revisão fornece uma compreensão integrada do estado da arte nesse campo emergente e propõe direções para futuras pesquisas que possam aprofundar o

conhecimento sobre a modulação genética da resposta ao tratamento, contribuindo para intervenções mais eficazes e personalizadas.

RESULTADOS

GENÉTICA DOS TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE

A genética tem um papel fundamental na compreensão da etiologia e da resposta ao tratamento dos transtornos de personalidade (TPs). Embora influenciados por fatores ambientais, esses transtornos apresentam uma componente hereditária relevante, com estimativas de herdabilidade entre 30% e 60% para diferentes subtipos. Sua natureza poligênica e multifatorial reflete a interação entre diversos genes e fatores ambientais ao longo do desenvolvimento, influenciando suscetibilidade, gravidade e eficácia terapêutica (Westergaard *et al.*, 2024).

Estudos de associação genética analisam variações em genes que regulam sistemas neurobiológicos essenciais para comportamento, regulação emocional e cognição. Os sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e de neuroplasticidade são os mais estudados, pois estão envolvidos na modulação do humor, impulsividade, agressividade e reatividade ao estresse, aspectos frequentemente alterados em indivíduos com TPs (Ghodrati *et al.*, 2022).

O gene SLC6A4, que codifica o transportador de serotonina (5-HTT), regula a recaptação da serotonina nas sinapses e influencia circuitos cerebrais ligados ao controle emocional e impulsividade. O polimorfismo 5-HTTLPR, com variantes short (s) e long (l), tem sido amplamente estudado. A variante short está associada a menor expressão do transportador e a uma maior vulnerabilidade ao desenvolvimento de TPs, especialmente o transtorno de personalidade borderline (TPB), caracterizado por instabilidade emocional e impulsividade. Indivíduos com essa variante tendem a responder menos aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) (Zmorzyński *et al.*, 2021).

O gene DRD4, que codifica o receptor de dopamina D4, está relacionado à modulação do comportamento de recompensa, motivação e impulsividade. O polimorfismo VNTR na região exon 3, especialmente a variante longa (7

repetições ou mais), tem sido associado a maior desregulação comportamental e impulsividade, características presentes no transtorno de personalidade antissocial (TPA) e TPB. Essa variação também influencia a resposta a antipsicóticos e estabilizadores de humor (Zimmermann; Spangler, 2022).

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) desempenha um papel essencial na neurogênese e plasticidade sináptica. O polimorfismo Val66Met impacta a secreção de BDNF e está associado a dificuldades na regulação emocional em TPs, especialmente TPB. Indivíduos com o alelo Met apresentam respostas inferiores a terapias como a comportamental dialética (DBT), sugerindo seu potencial como biomarcador para prever a eficácia do tratamento (Humińska-Lisowska, 2024).

INTERAÇÕES GENE-AMBIENTE E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

A interação gene-ambiente (GxE) é essencial para entender a etiologia dos transtornos de personalidade (TPs) e a variação na resposta ao tratamento. Embora os TPs tenham uma base genética significativa, suas manifestações clínicas e a resposta terapêutica são fortemente moduladas por fatores ambientais como traumas precoces e estressores crônicos. A interação entre predisposições genéticas e o ambiente durante o desenvolvimento desempenha um papel crítico na expressão dos TPs, influenciando a severidade dos sintomas e a eficácia das intervenções farmacológicas e psicoterapêuticas. Essa abordagem integrativa é fundamental para tratamentos personalizados (Abubucker; Potash, 2024).

Certos polimorfismos genéticos aumentam a sensibilidade às influências ambientais, resultando em vulnerabilidade ou resiliência, dependendo das experiências vividas. A variante short do 5-HTTLPR age como um "gene de suscetibilidade", aumentando a probabilidade de desfechos psiquiátricos negativos em resposta a adversidades ambientais. Essa sensibilidade ao estresse também pode afetar a resposta ao tratamento, com indivíduos portadores dessa variante apresentando uma resposta reduzida a inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) (Martins *et al.*, 2022).

Outro exemplo de interação gene-ambiente envolve o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que regula a resposta ao estresse e está

frequentemente desregulado em indivíduos com TPs. O gene FKBP5, que codifica uma proteína reguladora do receptor de glicocorticoides, está envolvido na modulação da resposta ao estresse pelo eixo HPA. Polimorfismos no gene FKBP5 têm sido associados a maior reatividade ao estresse e ao desenvolvimento de transtornos relacionados ao trauma em indivíduos expostos a adversidades precoces (Malekpour *et al.*, 2023).

O papel da neuroplasticidade nas interações gene-ambiente também é crucial na modulação da resposta ao tratamento nos TPs. Traumas precoces têm efeitos duradouros na expressão do BDNF, comprometendo os processos de neuroadaptação em indivíduos geneticamente predispostos. Estudos sugerem que traumas infantis exacerbam o impacto do alelo Met do BDNF, resultando em menor eficácia de terapias baseadas em neuroplasticidade, como a psicoterapia. Pacientes com TPB e essa variação genética tendem a mostrar menor eficácia em terapias focadas na regulação emocional e adaptação comportamental, como a DBT (Campbell *et al.*, 2022).

Compreender as interações gene-ambiente tem implicações significativas para o tratamento dos TPs, ajudando a identificar subgrupos de pacientes mais vulneráveis a desfechos terapêuticos negativos ou menos responsivos a certas intervenções. Identificar variantes genéticas que aumentam a sensibilidade ao ambiente adverso, como 5-HTTLPR e FKBP5, permite ajustar as abordagens terapêuticas para mitigar esses efeitos deletérios. Isso pode envolver o uso de terapias mais intensivas para pacientes com alta sensibilidade ao estresse e a combinação de tratamentos farmacológicos e psicoterapêuticos (Perlstein; Waller, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação entre variações genéticas e a resposta ao tratamento nos transtornos de personalidade (TPs) é um campo emergente, com potencial para transformar a psiquiatria clínica. O avanço na biologia molecular e no estudo das interações gene-ambiente evidencia que fatores genéticos influenciam tanto a suscetibilidade aos TPs quanto a eficácia e tolerabilidade das intervenções terapêuticas. Essa diversidade genética, somada às influências ambientais, explica a variabilidade nos desfechos clínicos, reforçando a necessidade de

abordagens individualizadas.

Os sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e de neuroplasticidade estão entre os principais alvos de investigação. Polimorfismos como 5-HTTLPR (SLC6A4), VNTR (DRD4) e Val66Met (BDNF) têm sido associados à impulsividade, desregulação emocional e reatividade ao estresse. Essas variações genéticas podem impactar a resposta a antidepressivos, estabilizadores de humor e antipsicóticos, bem como à terapia comportamental dialética (DBT), que depende da neuroplasticidade.

As interações gene-ambiente (GxE) também desempenham um papel relevante. A presença de variantes genéticas específicas pode aumentar a vulnerabilidade a fatores adversos, como traumas precoces, influenciando a resposta ao tratamento. Genes como FKBP5, envolvido na resposta ao estresse, e BDNF, essencial para a plasticidade sináptica, ilustram essa interação, afetando o curso da doença e os resultados clínicos.

Compreender essas relações possibilita o desenvolvimento de intervenções personalizadas, ajustadas ao perfil biológico e às experiências ambientais do paciente. A psiquiatria personalizada surge como uma abordagem promissora, permitindo maior precisão na escolha terapêutica. Entretanto, desafios persistem, como a replicação de achados genéticos, a integração de dados genômicos com biomarcadores clínicos e a aplicação desses avanços na prática. A criação de algoritmos que combinem informações genéticas, ambientais e clínicas pode aprimorar a predição de respostas terapêuticas, tornando os tratamentos mais eficazes e ajustáveis às necessidades individuais.

REFERÊNCIAS

ABUBUCKER, Somya; POTASH, James B. Gene-Environment Interactions. In: **Tasman's Psychiatry**. Cham: Springer International Publishing, 2024. p. 559-591.

ANSARI, Danya et al. Genetic influences on outcomes of psychotherapy in borderline personality disorder: a narrative review of implications for personalized treatment. **Cureus**, v. 15, n. 8, 2023.

CAMPBELL, Taylor S. et al. Early life stress affects Bdnf regulation: a role for exercise interventions. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 19, p. 11729, 2022.

GHODRATI, Abbas et al. Effectiveness of dialectical behavior therapy (DBT) on blood serotonin levels and cognitive emotional regulation in drug abusers. **Journal of Research in Health and Medical Sciences**, v. 1, n. 1, p. 41-47, 2022.

HUMIŃSKA-LISOWSKA, Kinga. Dopamine in sports: a narrative review on the genetic and epigenetic factors shaping personality and athletic performance. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 21, p. 11602, 2024.

MALEKPOUR, Mahdi et al. Role of FKBP5 and its genetic mutations in stress-induced psychiatric disorders: an opportunity for drug discovery. **Frontiers in psychiatry**, v. 14, p. 1182345, 2023.

MARTINS, Jade et al. Early adversity as the prototype gene× environment interaction in mental disorders?. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 215, p. 173371, 2022.

PERLSTEIN, Samantha; WALLER, Rebecca. Integrating the study of personality and psychopathology in the context of gene- environment correlations across development. **Journal of Personality**, v. 90, n. 1, p. 47-60, 2022.

SUN, Chang; ZHANG, Wanlin; ZHOU, Xufan. Causes and Treatment of Borderline Personality Disorder in Light of Genetic and Environmental Influences. **Lecture Notes in Education Psychology and Public Media**, v. 7, p. 492-500, 2023.

WESTERGAARD, David et al. Uncovering the heritable components of multimorbidities and disease trajectories using a nationwide cohort. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 7457, 2024.

ZIMMERMANN, Peter; SPANGLER, Gottfried. Longitudinal influences of DRD4 polymorphism and early maternal caregiving on personality development and problem behavior in middle childhood and adolescence. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 16, p. 839340, 2022.

ZMORZYŃSKI, Szymon et al. Personality traits and polymorphisms of genes coding neurotransmitter receptors or transporters: review of single gene and genome-wide association studies. **Annals of General Psychiatry**, v. 20, p. 1-6, 2021.