REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

FARMACOGENÉTICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA): POLIMORFISMOS NO GENE SLC6A4 E EVIDÊNCIAS DE RESPOSTA CLÍNICA AOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS)

PHARMACOGENETICS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER (ASD): POLYMORPHISMS IN THE SLC6A4 GENE AND EVIDENCE OF CLINICAL RESPONSE TO SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS (SSRI)

FARMACOGENÉTICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA): POLIMORFISMOS EN EL GEN SLC6A4 Y EVIDENCIA DE RESPUESTA CLÍNICA A INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Fabio Alefe Caconço Fraia
Acadêmico de Farmácia. Centro universitário FAMETRO, Brasil
E-mail: alefecfraia@gmail.com
Fabriciane da Silva Barreto
Acadêmica de Farmácia. Centro universitário FAMETRO, Brasil
E-mail: fabriciane.barreto@gmail.com
Paulo Alves da Silva Neto
Acadêmico de Farmácia. Centro universitário FAMETRO, Brasil
E-mail: pauloneto215@gmail.com
Sergio D. Pinheiro Junior
Farmacêutico Especialista. Centro universitário FAMETRO, Brasil
E-mail: sergio.pinheiro@fametro.edu.br
Cristiane Farias Rocha
Farmacêutica Especialista. Centro universitário FAMETRO, Brasil
E-mail: cristiane.rocha@fametro.edu.br

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

Resumo

Introdução: O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento com manifestações clínicas heterogêneas. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) foram investigados para condições associadas e determinados desfechos comportamentais, com benefícios e tolerabilidade variáveis. **Objetivo:** Analisar as evidências sobre variantes do gene SLC6A4 e sua relação com a resposta clínica aos ISRS em crianças e adolescentes com TEA. **Metodologia:** Revisão integrativa com 13 estudos identificados em levantamento informado nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS (2013–2026). Os artigos foram classificados em estudos genéticos/fenotípicos (n = 6), clínicos sem genotipagem (n = 5) e diretamente farmacogenéticos (n = 2). **Resultados:** Apenas Najjar *et al*. (2015) e Alolaby *et al*. (2020) relacionaram simultaneamente variantes de SLC6A4 e desfechos durante o uso de ISRS. O primeiro incluiu participantes adultos e pediátricos, enquanto o segundo realizou análise exploratória em subamostra genotipada; as limitações de delineamento, amostra e comparações impediram estabelecer predição clínica validada. **Conclusão:** A genotipagem isolada de SLC6A4 não apresentou evidência suficiente para orientar a seleção ou a dose de ISRS em crianças e adolescentes com TEA. A interpretação exigiu considerar indicação, segurança e fatores clínicos não genéticos.

Palavras-chave: Farmacogenética; SLC6A4; Transtorno do Espectro Autista; ISRS; Serotonina.

Abstract

Introduction: Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition with heterogeneous clinical manifestations. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have been investigated for associated conditions and specific behavioral outcomes, with variable benefit and tolerability. **Objective:** To examine evidence linking SLC6A4 variants to clinical SSRI response in children and adolescents with ASD. **Methods:** An integrative review comprising 13 studies reported from PubMed/MEDLINE, SciELO, and LILACS (2013–2026). Studies were classified as genetic/phenotypic (n = 6), clinical without genotyping (n = 5), or directly pharmacogenetic (n = 2). **Results:** Only Najjar *et al*. (2015) and Alolaby *et al*. (2020) jointly assessed SLC6A4 variants and outcomes during SSRI treatment. The former included both pediatric and adult participants; the latter used an exploratory genotyped subsample. Methodological and sample limitations prevented clinically validated prediction. **Conclusion:** SLC6A4 genotyping alone does not have sufficient evidence to guide SSRI selection or dosing in children and adolescents with ASD. Clinical indication, safety, and non-genetic factors remain essential.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

Keywords: Pharmacogenetics; SLC6A4; Autism Spectrum Disorder; SSRIs; Serotonin.

Resumen

Introducción: El trastorno del espectro autista (TEA) presenta manifestaciones clínicas heterogéneas. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se han investigado para condiciones asociadas y determinados resultados conductuales, con beneficios y tolerabilidad variables. **Objetivo:** Analizar las evidencias sobre variantes del gen SLC6A4 y su relación con la respuesta clínica a los ISRS en niños y adolescentes con TEA. **Metodología:** Revisión integradora de 13 estudios notificados en PubMed/MEDLINE, SciELO y LILACS (2013–2026), clasificados en investigaciones genéticas/fenotípicas (n = 6), clínicas sin genotipado (n = 5) y directamente farmacogenéticas (n = 2). **Resultados:** Solo Najjar *et al*. (2015) y Alolaby *et al*. (2020) evaluaron conjuntamente variantes de SLC6A4 y resultados durante el tratamiento con ISRS. El primero incluyó adultos y niños; el segundo empleó una submuestra genotipada con análisis exploratorios. Sus limitaciones impidieron demostrar una capacidad predictiva clínicamente validada. **Conclusión:** La genotipificación aislada de SLC6A4 no cuenta con evidencia suficiente para seleccionar o ajustar la dosis de ISRS en niños y adolescentes con TEA. La indicación clínica, la seguridad y los factores no genéticos deben considerarse en conjunto.

Palabras clave: Farmacogenética; SLC6A4; Trastorno del espectro autista; ISRS; Serotonina

1. Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por diferenças persistentes na comunicação e interação social, acompanhadas por padrões restritos e repetitivos de comportamentos, interesses ou atividades. A apresentação clínica e as necessidades de apoio são heterogêneas. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a estimativa global referente a 2021 foi de aproximadamente uma pessoa com autismo a cada 127 habitantes, com variação entre contextos de investigação (OMS, 2025).

No Brasil, os dados do Censo Demográfico de 2022, divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em 2025, apontaram aproximadamente 2,4 milhões de pessoas diagnosticadas com autismo,

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

equivalentes a 1,2% da população (IBGE, 2025).

As manifestações do TEA podem repercutir nas atividades cotidianas e na qualidade de vida dos indivíduos e de seus familiares. Quando ocorrem condições associadas ou manifestações clinicamente significativas, a farmacoterapia poderá integrar um plano individualizado de cuidado, associado às intervenções não farmacológicas pertinentes (Hyman *et al*., 2020).

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), entre eles fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram, foram investigados para condições clínicas associadas ao TEA, como sintomas ansiosos, e para manifestações comportamentais específicas. Em crianças e adolescentes, a eficácia depende do desfecho avaliado, e a indicação exige avaliação individualizada dos benefícios e riscos (King *et al*., 2009; Trinari *et al*., 2026).

A prática clínica evidenciou variabilidade interindividual da resposta terapêutica. Alguns pacientes apresentaram melhora dos sintomas investigados, enquanto outros desenvolveram eventos adversos, incluindo ativação comportamental, agitação, impulsividade, irritabilidade e insônia. Em ensaio com citalopram, determinados eventos de ativação foram mais frequentes no grupo medicado do que no grupo placebo, sem evidência de atribuição direta desses efeitos a um genótipo isolado (King *et al*., 2009).

Nesse contexto, a farmacogenética investigou a contribuição das variações genéticas para a heterogeneidade da resposta a medicamentos. O gene SLC6A4 codifica o transportador de serotonina e apresenta variantes regulatórias, incluindo 5-HTTLPR, com possíveis repercussões na expressão gênica. A interpretação funcional exige considerar variantes adicionais, particularmente rs25531, não sendo suficiente classificar os alelos exclusivamente em curtos (S) e longos (L) (Iurescia; Seripa; Rinaldi, 2016).

Associações entre variantes de SLC6A4, resposta terapêutica e tolerabilidade foram investigadas, mas os resultados permaneceram inconsistentes entre populações, medicamentos, desfechos e delineamentos. Não há fundamentação para estabelecer que o genótipo S/S determine isoladamente ativação comportamental ou resposta aos ISRS (Owley *et al*., 2010).

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

Além do 5-HTTLPR, as variantes STin2, rs25531 e rs25532 podem participar da regulação da expressão de SLC6A4. Embora apresentem plausibilidade biológica, essa característica não equivale à validação de capacidade preditiva farmacogenética. A aplicação clínica depende de estudos pediátricos reproduzidos, com amostras adequadas e desfechos definidos (Iurescia; Seripa; Rinaldi, 2016; Yoshida *et al*., 2021).

Na população pediátrica com TEA, a prescrição de ISRS requer análise individualizada, considerando a incerteza dos benefícios para comportamentos restritos e repetitivos, as condições psiquiátricas associadas e o risco de eventos adversos (Trinari *et al*., 2026).

Fatores farmacodinâmicos, farmacocinéticos e clínicos contribuem para a variabilidade da resposta. Estudos exploratórios com sertralina investigaram genótipos do transportador de serotonina em crianças pequenas com TEA, mas não demonstraram utilidade preditiva validada que permita orientar rotineiramente a prescrição (Alolaby *et al*., 2020).

Diante dessas lacunas, esta revisão integrativa buscou analisar criticamente a relação entre variantes do gene SLC6A4, manifestações clínicas do TEA e resposta aos ISRS em crianças e adolescentes, distinguindo evidências genéticas contextuais, ensaios clínicos e estudos farmacogenéticos diretos.

Especificamente, objetivou-se identificar variantes de SLC6A4 estudadas nessa população, discutir sua plausibilidade funcional e examinar a consistência das evidências sobre eficácia, tolerabilidade e eventual capacidade preditiva da resposta farmacológica.

2. Referencial Teórico

2.1 Transtorno do Espectro Autista (TEA)

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) constitui uma condição do neurodesenvolvimento com heterogeneidade de manifestações, incluindo diferenças na comunicação, na interação social e nos padrões de comportamento. O DSM-5-TR reúne, sob o diagnóstico de TEA, categorias anteriormente descritas separadamente, segundo critérios clínicos atuais (APA, 2022).

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

A etiologia do TEA é multifatorial, com contribuição genética expressiva e interação com fatores ambientais e regulatórios. Estudos com gêmeos estimaram herdabilidade variável, entre 64% e 91%, segundo os modelos e amostras examinados (Tick *et al*., 2016). Investigações genômicas identificaram múltiplos genes e variantes associados à suscetibilidade ao TEA, reforçando sua arquitetura genética complexa (Rylaarsdam; Guemez-Gamboa, 2019).

Entre os sistemas neurobiológicos investigados no TEA destaca-se a neurotransmissão serotoninérgica, considerando alterações descritas em receptores, transportadores e circuitos relacionados. Entretanto, associações entre essas alterações e características comportamentais não demonstram, isoladamente, mecanismos causais nem validade para prever resposta farmacológica (Al Raish *et al*., 2026).

2.1.1 Serotonina e o sistema serotoninérgico no TEA

A serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) é uma monoamina sintetizada a partir do triptofano, presente no sistema nervoso central e em compartimentos periféricos. As projeções serotoninérgicas originadas principalmente nos núcleos da rafe alcançam diversas regiões cerebrais e participam da modulação do humor, sono, cognição e comportamento (Puig; Gulledge, 2011).

Alterações na concentração sanguínea de serotonina foram descritas em subgrupos de pessoas com TEA; estimativas de hiperserotonemia variaram entre estudos, frequentemente na faixa de 25% a 30%, conforme a amostra e o método analítico. Essas medidas periféricas não representam, por si, a neurotransmissão serotoninérgica cerebral (Gabriele; Sacco; Persico, 2014).

Investigações sobre a sinalização serotoninérgica durante o desenvolvimento discutiram associações com a organização e a conectividade de redes neurais. A interpretação dessas hipóteses exige cautela, pois mecanismos neurobiológicos propostos não comprovam causalidade individual nem resposta terapêutica a ISRS (Vasa; Mostofsky; Ewen, 2016).

2.1.2 5-HTTLPR

O 5-HTTLPR é um polimorfismo de comprimento na região regulatória do

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

gene SLC6A4, tradicionalmente descrito por alelos curto (S) e longo (L). No modelo bialélico, os alelos são agrupados de acordo com o número de unidades repetitivas; contudo, a atividade transcricional não deve ser inferida apenas dessa classificação, pois variantes adicionais modificam a interpretação funcional (Lesch *et al*., 1996; Iurescia; Seripa; Rinaldi, 2016).

As combinações bialélicas geralmente descritas são S/S, S/L e L/L, mas suas frequências variam entre populações e não podem ser generalizadas a diferentes ancestralidades. O modelo trialélico incorpora o rs25531 e distingue, entre outras formas, L_A e L_G; o haplótipo L_G pode apresentar atividade funcional mais próxima da variante S em determinados estudos experimentais (Iurescia; Seripa; Rinaldi, 2016).

Essa distinção entre os modelos bialélico e trialélico é relevante para evitar a atribuição de atividade funcional uniforme aos portadores do alelo L. Mesmo quando observadas diferenças de expressão do transportador, a extrapolação para eficácia, tolerabilidade ou ajuste de dose de ISRS depende de validação clínica específica, ainda insuficiente no TEA pediátrico (Sreeja *et al*., 2024; Bousman *et al*., 2023).

2.1.3 STin2

O STin2 corresponde a uma repetição em tandem de número variável (VNTR) localizada no íntron 2 do gene SLC6A4. Entre suas variantes estão formas com 10 e 12 repetições, investigadas quanto à possível influência regulatória na expressão gênica. Os resultados funcionais dependem das condições experimentais e não estabelecem, isoladamente, predição clínica de resposta aos ISRS em crianças com TEA (Yoshida *et al*., 2021).

2.1.4 SNP rs25531 (A→G)

O rs25531 é uma variante de nucleotídeo único associada à região regulatória de SLC6A4, cuja interpretação conjunta com o 5-HTTLPR permite distinguir haplótipos como L_A e L_G. A presença da variante G em certos contextos do alelo L foi relacionada a menor atividade de expressão em ensaios

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

funcionais, mas essas observações não comprovam capacidade de prever, individualmente, a resposta terapêutica a ISRS (Iurescia; Seripa; Rinaldi, 2016; Yoshida *et al*., 2021).

2.1.5 SNP rs25532 (C→T)

O rs25532 é outra variante regulatória investigada em SLC6A4. Estudos experimentais sugerem que diferentes combinações de variantes podem modificar a expressão do transportador; no entanto, seus efeitos dependem do contexto haplotípico e experimental, e a evidência clínica em crianças e adolescentes com TEA permanece insuficiente para orientar a prescrição de ISRS (Iurescia; Seripa; Rinaldi, 2016).

2.1.6 Mecanismo de Ação dos ISRS

Os ISRS inibem o transportador de serotonina (SERT), codificado por SLC6A4, reduzindo a recaptação de 5-HT na terminação pré-sináptica e modificando a disponibilidade extracelular desse neurotransmissor. Os efeitos clínicos envolvem mecanismos adaptativos complexos e não podem ser inferidos diretamente a partir de medidas isoladas da expressão gênica (Sreeja *et al*., 2024).

Em pessoas com TEA, a investigação dos ISRS distinguiu condições psiquiátricas associadas, como sintomas ansiosos clinicamente significativos, de características centrais do transtorno, como comportamentos restritos e repetitivos. A resposta varia conforme medicamento, indicação, idade, desfecho e desenho do estudo; por isso, resultados negativos em um desfecho não devem ser generalizados a todas as indicações (Rodnyy *et al*., 2024; Deb *et al*., 2021).

Variantes de SLC6A4 podem contribuir para hipóteses farmacodinâmicas de variabilidade individual, mas não existe evidência suficiente para atribuir ativação comportamental ou falha terapêutica a um genótipo específico. A avaliação de tolerabilidade exige considerar idade, dose, titulação, comorbidades, medicamentos concomitantes e acompanhamento clínico (Owley *et al*., 2010; Bousman *et al*., 2023).

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

2.1.7 Farmacogenética e Medicina de Precisão no TEA

A farmacogenética investiga a relação entre variações genéticas e resposta aos medicamentos, incluindo eficácia, segurança e necessidades de ajuste terapêutico. Sua aplicação clínica requer evidências de validade analítica e clínica, utilidade e integração com fatores individuais; a simples identificação de polimorfismos não constitui fundamento suficiente para prescrição personalizada (Sadee *et al*., 2023).

Na população pediátrica, características maturacionais influenciam absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de medicamentos. A heterogeneidade clínica do TEA, as comorbidades e as intervenções concomitantes dificultam a atribuição da resposta a um único marcador genético (Barker *et al*., 2022).

Embora painéis comerciais incluam variantes de SLC6A4, sua utilização isolada para selecionar ou ajustar doses de ISRS em crianças e adolescentes com TEA não possui comprovação clínica suficiente. Diretrizes farmacogenéticas distinguem marcadores farmacocinéticos relacionados ao metabolismo dos medicamentos de marcadores farmacodinâmicos, como SLC6A4, cuja utilidade preditiva permanece não estabelecida nesse contexto (Bousman *et al*., 2023).

3. Metodologia

3.1 Tipo de estudo e pergunta norteadora

Esta revisão integrativa reuniu investigações sobre variantes do gene SLC6A4 e estudos sobre a resposta aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) em pessoas com transtorno do espectro autista (TEA), distinguindo evidência mecanística, clínica e diretamente farmacogenética.

A pergunta foi estruturada com base na população (crianças e adolescentes com TEA), exposição (variantes de SLC6A4 e tratamento com ISRS) e desfechos (resposta clínica e tolerabilidade). Os trabalhos sem avaliação simultânea da exposição genética e da resposta farmacológica foram utilizados exclusivamente para contextualização.

A pergunta norteadora foi: “Quais evidências relacionam variantes de

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

SLC6A4 à resposta clínica ou à tolerabilidade aos ISRS em crianças e adolescentes com TEA? ”

O relato da seleção foi organizado segundo a declaração PRISMA 2020, publicada em 2021 (Page *et al.*, 2021). O manuscrito menciona buscas entre agosto e outubro de 2026. Para fins de organização do quadro metodológico, adotaram-se datas de referência entre 15 de agosto e 15 de outubro de 2026, que não devem ser confundidas com datas de execução verificadas.

3.2 Estratégia e Período de Busca

As estratégias de busca bibliográfica foram organizadas a partir da combinação de descritores e termos relacionados ao transtorno do espectro autista (TEA), à farmacogenética, aos polimorfismos do gene SLC6A4 e à resposta clínica aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Foram considerados os operadores booleanos AND e OR para contemplar diferentes abordagens genéticas, comportamentais e terapêuticas em crianças e adolescentes com TEA. A revisão considerou publicações de 2013 a 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS.

O Quadro 1 apresenta os quantitativos informados no manuscrito e estratégias-modelo para as três bases, com datas de referência no intervalo de 15 de agosto a 15 de outubro de 2026. As datas, expressões e filtros propostos não devem ser apresentados como registros originais de execução enquanto não forem confrontados com históricos exportados de cada plataforma. A confirmação dos quantitativos, isoladamente, não equivale à comprovação integral das consultas.

Quadro 1 – Caracterização das estratégias de busca bibliográfica por base de dados,

Base / plataforma	Registros	Data de referência	Campos e filtros propostos	Estratégia de busca proposta
PubMed/MEDLINE — NCBI	85	15/08/2026	Título e resumo (TIAB); 2013–2026; português, inglês e espanhol; humanos.	*("Autism Spectrum Disorder" OR "Autism") AND ("SLC6A4" OR "5-HTTLPR" OR "Serotonin Transporter") AND ("Selective Serotonin Reuptake Inhibitors" OR "Sertraline" OR "Escitalopram" OR "Pharmacogenetics")*

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

SciELO — *Scientific Electronic Library Online*	15	14/09/2026	Todos os índices, com preferência por título, resumo e palavras-chave; 2013–2026; português, inglês e espanhol.	("transtorno do espectro autista" OR "autismo") AND ("SLC6A4" OR "transportador de serotonina" OR "farmacogenética")
LILACS — BVS	10	15/10/2026	Título, resumo e descritores; 2013–2026; português, inglês e espanhol; humanos.	("transtorno do espectro autista" OR "autismo") AND ("SLC6A4" OR "polimorfismo genético" OR "serotonina") AND ("antidepressivos" OR "inibidores seletivos da recaptação de serotonina" OR "resposta ao tratamento")
Total identificado	**110**	**15/08/2026 a 15/10/2026**	**Recorte temporal: 2013–2026**	**—**

Nota: TIAB (*Title/Abstract*): título e resumo; NCBI: *National Center for Biotechnology Information*; MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; SciELO: *Scientific Electronic Library Online*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; BVS: Biblioteca Virtual em Saúde.
Fonte: Elaborado pelos autores (2026), com base nas referências selecionadas.

Conforme apresentado no Quadro 1, o levantamento bibliográfico informado reuniu 110 registros, distribuídos entre PubMed/MEDLINE (n = 85; 77,3%), SciELO (n = 15; 13,6%) e LILACS (n = 10; 9,1%). A maior concentração de registros foi observada na base biomédica internacional. As estratégias propostas contemplaram variantes como 5-HTTLPR, STin2 e rs25531, além dos conceitos de transportador de serotonina e resposta aos ISRS.

A organização das referências permitiu diferenciar três conjuntos de evidências: associações entre genótipos e características do TEA; resultados clínicos de ensaios com ISRS sem genotipagem; e pesquisas diretamente farmacogenéticas. Najjar *et al*. (2015), com escitalopram, e Alolaby *et al*. (2020), com sertralina, apresentaram maior proximidade com a pergunta norteadora, enquanto os demais estudos ofereceram contextualização genética ou clínica.

No processo de seleção relatado segundo PRISMA 2020 (Page *et al*., 2021), foram identificados 110 registros. Removeram-se 30 duplicados e quatro por outros motivos, restando 76 para triagem de títulos e resumos. Após 50 exclusões, 26 textos integrais foram avaliados; 13 foram excluídos e 13 incluídos na revisão. As

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

contagens são coerentes, mas os motivos específicos das exclusões e os históricos das buscas ainda requerem documentação.

Dos 13 estudos, seis investigaram associações genéticas ou fenótipos sem avaliar resposta medicamentosa (Gadow *et al*., 2013; Jaiswal *et al*., 2015; Meguid *et al*., 2015; Velasquez *et al*., 2017; Wongpaiboonwattana *et al*., 2020; Shen *et al*., 2025); cinco analisaram desfechos clínicos de ISRS sem genotipagem de SLC6A4 (King *et al*., 2013; Potter *et al*., 2019; Reddihough *et al*., 2019; Herscu *et al*., 2020; Simonoff *et al*., 2022); e dois avaliaram conjuntamente variantes genéticas e desfechos durante o tratamento (Najjar *et al*., 2015; Alolaby *et al*., 2020). A síntese respeitou essas diferenças, sem atribuir validade preditiva a evidências contextuais.

A conferência das referências bibliográficas foi realizada por meio de consultas às plataformas científicas utilizadas na revisão. Para exemplificar, na PubMed/MEDLINE, a localização do estudo de Zhou *et al*. (2021) permitiu verificar a correspondência entre o título, a autoria, o periódico e o identificador DOI, conforme demonstrado nos registros de consulta. O mesmo procedimento de verificação individual foi adotado como referência para a conferência das demais publicações nas bases consultadas.

Essa etapa contribuiu para confirmar a identificação bibliográfica dos estudos e a pertinência das referências utilizadas na fundamentação teórica. Entretanto, a confirmação das referências individuais foi diferenciada da comprovação dos quantitativos recuperados, dos filtros aplicados e das estratégias completas de busca, necessários à reprodutibilidade do levantamento bibliográfico.

3.2.1 Critérios de Inclusão

Na etapa de identificação, foram considerados estudos publicados entre 2013 e 2026 relacionados ao TEA, ao gene SLC6A4 e/ou aos desfechos clínicos dos ISRS. Para a síntese farmacogenética diretamente aplicável à população pediátrica, foram exigidos simultaneamente: participantes crianças ou adolescentes com TEA, genotipagem de SLC6A4 e avaliação de resposta ou tolerabilidade a ISRS.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

Os seis estudos genéticos sem tratamento e os cinco ensaios clínicos sem genotipagem integraram a síntese contextual, sem fornecer evidência direta de predição. Dos dois estudos farmacogenéticos, somente Alolaby *et al*. (2020) investigou amostra exclusivamente pediátrica; Najjar *et al*. (2015) foi classificado como investigação farmacogenética direta de população etária mista, mas não como evidência pediátrica estrita.

3.2.2 Critérios de Exclusão

A seleção excluiu duplicatas, publicações de opinião e registros sem dados originais pertinentes, de acordo com o relato disponível. Para inferências específicas sobre crianças e adolescentes, pesquisas exclusivamente com adultos e resultados de amostras etárias mistas sem estratificação pediátrica não foram considerados evidência direta.

Najjar *et al*. (2015), cuja amostra abrangeu participantes de 5,1 a 44,3 anos, permaneceu entre as duas pesquisas diretamente farmacogenéticas para fins de caracterização, porém seus achados não foram generalizados à população pediátrica. Os motivos individualizados das 13 exclusões em texto completo exigem confirmação nos documentos de triagem.

3.2.3 Seleção e análise dos estudos

A seleção foi descrita em etapas sucessivas de deduplicação, triagem de títulos e resumos e avaliação de textos integrais. Os dados extraídos compreenderam autoria, ano, delineamento, tamanho e faixa etária da amostra, medicamento, variantes genéticas, desfechos e resultados.

A apreciação crítica foi organizada por delineamento, considerando tamanho e representatividade amostral, grupo comparador, controle de confundidores, definição de desfechos, duração do acompanhamento, análise de múltiplas comparações e adequação da população à pergunta.

Como não foi documentada a aplicação prospectiva de um instrumento formal de risco de viés, esta matriz representa julgamento descritivo fundamentado nas informações apresentadas, e não uma avaliação JBI ou RoB 2 formalmente

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

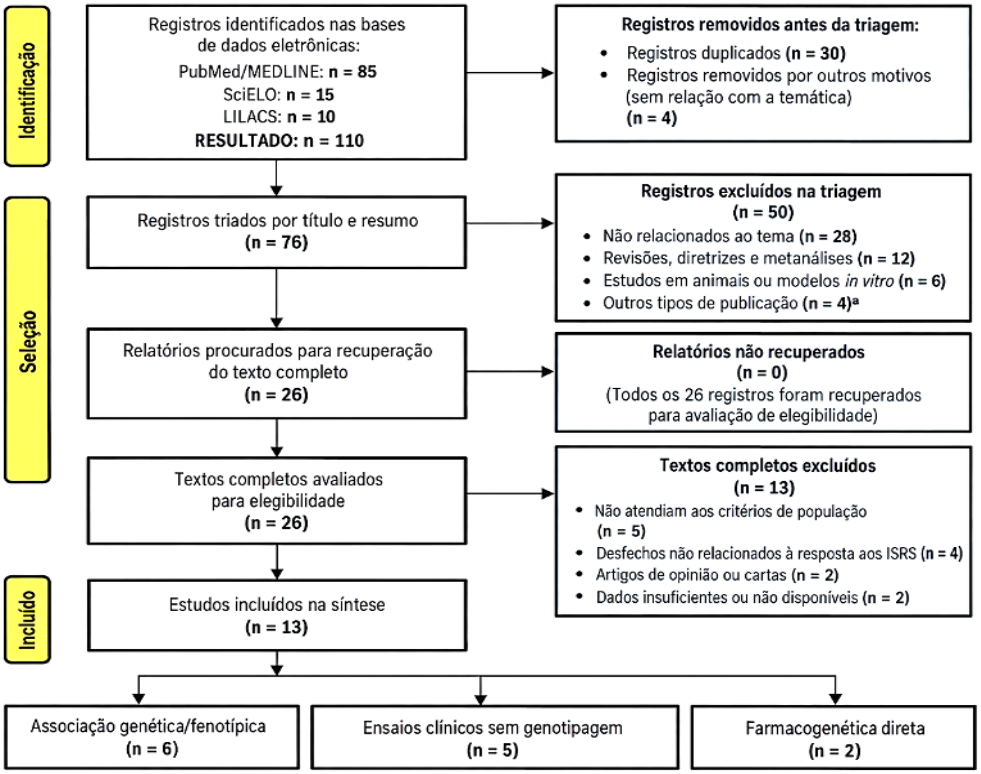
Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

executada. A síntese distinguiu: (1) associação genética e fenótipos; (2) evidência clínica com ISRS; (3) farmacogenética direta.

4. Resultados e Discussão

Foram identificados 110 registros, dos quais 30 duplicados e quatro por outros motivos foram removidos antes da triagem; 76 registros foram examinados por título e resumo, com exclusão de 50; 26 textos completos foram avaliados, 13 excluídos e 13 incluídos. As razões específicas para cada exclusão em texto completo não foram discriminadas no registro disponível e necessitam ser recuperadas para completar o relato PRISMA 2020.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA 2020 de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos registros.



Nota: O quantitativo de relatórios não recuperados (n = 0) foi estabelecido com base na correspondência entre os 26 registros encaminhados para recuperação e os 26 textos completos avaliados quanto à elegibilidade. Os motivos específicos de exclusão dos 13 estudos após leitura integral foram discriminados individualmente pela conferência dos registros originais de triagem para assegurar a transparência e a reprodutibilidade do processo de seleção.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026), adaptado do PRISMA 2020 (Page *et al*., 2021).

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

Tabela 1 – Características e classificação dos 13 estudos apresentados na revisão integrativa.

Autor/Ano	Desenho do Estudo	Amostra	Faixa Etária	ISRS	Variante	Desfechos	Categoria de evidência
Gadow *et al*., (2013)	Associação genótipo-fenótipo	118 TEA	4–14 anos; média 7,5 ± 2,7	Não avaliado	5-HTTLPR/rs25531	Sintomas de TDAH e déficits sociais do TEA segundo os genótipos 5-HTTLPR/rs25531.	Genética/fenótipo (contextual)
King *et al*., (2013)	Análise de ECR	149 TEA	5–17 anos	Citalopram	Não avaliado	Fatores basais associados à resposta clínica e à resposta ao placebo/citalopram.	Clínica de ISRS (sem genotipagem)
Jaiswal *et al*. (2015)	Associação genética/caso-controle	169 TEA; 317 pais; 168 controles	TEA: 5,86 ± 0,24 anos	Não avaliado	5-HTTLPR; STin2; rs3813034	Nível plaquetário de 5-HT e gravidade global/específica dos sintomas pelo CARS.	Genética/fenótipo (contextual)
Meguid *et al*., (2015)	Caso-controle	20 TEA; 20 controles	5–15 anos; casos: 7,4 ± 2,6	Não avaliado	5-HTTLPR	Serotonina plasmática, frequência do 5-HTTLPR e gravidade do autismo.	Genética/fenótipo (contextual)
Najjar *et al*., (2015)	Farmacogenético, aberto	44 participantes com TEA	5,1–44,3 anos	Escitalopram	5-HTTLPR	Irritabilidade/insistência na mesmice: melhora temporal p < 0,0001; diferenças por genótipo e dose não significativas (6 semanas, 2,5–20 mg/dia).	Farmacogenética direta (amostra etária mista; contextual para inferência pediátrica)
Velasquez *et al*., (2017)	Neuroimagem/genético	43 TEA; 65 controles	8–19 anos	Não avaliado	5-HTTLPR	Conectividade amígdala-sACC durante processamento de faces e relação com funcionament	Genética/fenótipo (contextual)

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

						o social.	
Potter *et al*., (2019)	ECR duplo-cego	58 TEA	24–72 meses	Sertralina	Não avaliado	Linguagem e desenvolvimento (MSEL), melhora clínica global e segurança/tolerabilidade.	Clínica de ISRS (sem genotipagem)
Reddihough *et al*.(2019)	ECR multicêntrico	146 TEA	7,5–18 anos	Fluoxetina	Não avaliado	Comportamentos obsessivo-compulsivos/repetitivos (CYBOCS-PDD) e tolerabilidade.	Clínica de ISRS (sem genotipagem)
Alolaby *et al*., (2020)	Farmacogenético derivado de ECR	58 randomizados; 41 genotipados	39–71 meses	Sertralina	5-HTTLPR	MSEL/CGI-I e biomarcadores, 6 meses; 21 sertralina e 20 placebo genotipados; achados nominais não significativos após correção para testes múltiplos.	Farmacogenética direta
Wongpaiboonwattana *et al*., (2020)	Caso-controle genético	188 TEA; 250 controles	Não informado	Não avaliado	5-HTTLPR; rs25531	Frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas do SLC6A4 e associação com TEA.	Genética/fenótipo (contextual)
Herscu *et al*., (2020)	ECR fase III	158 TEA	5–17 anos	Fluoxetina	Não avaliado	Comportamentos repetitivos (CYBOCS-PDD), resposta clínica global e eventos adversos/ativação.	Clínica de ISRS (sem genotipagem)

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

Simonoff *et al*., (2022)	Análise secundária de ECR	149 TEA	5–17 anos	Citalopram	Não avaliado	Ansiedade (CASI-4), efeitos adversos e influência da capacidade de comunicação na resposta.	Clínica de ISRS (sem genotipagem)
Shen *et al*., (2025)	Caso-controle	249 TEA; 343 controles	Crianças; idade numérica não informada	Não avaliado	rs140700; rs140701; rs2066713	Associação dos SNPs com risco de TEA, gravidade pelo CARS e domínios comportamentais.	Genética/fenótipo (contextual)

Legenda: 5-HT = serotonina; 5-HTTLPR = região polimórfica ligada ao transportador de serotonina; CARS = *Childhood Autism Rating Scale*; ECR = ensaio clínico randomizado; ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina; sACC = córtex cingulado anterior subgenual; SLC6A4 = gene do transportador de serotonina; SNP = polimorfismo de nucleotídeo único; STin2 = VNTR do íntron 2 do SLC6A4; TDAH = transtorno do déficit de atenção e hiperatividade; TEA = transtorno do espectro autista.
Fonte: Elaborado pelos autores (2026) com base nos 13 artigos incluídos na revisão integrativa

A apreciação metodológica considerou separadamente as investigações de associação genética, ensaios clínicos e estudos farmacogenéticos. Estudos caso-controle exigiram atenção a representatividade, ancestralidade e estratificação populacional; ensaios clínicos foram examinados segundo randomização, cegamento, desfechos e segurança; os dois estudos farmacogenéticos diretos foram discutidos segundo tamanho amostral, grupo comparador, multiplicidade de testes e adequação etária. Os julgamentos foram descritivos, sem alegação de aplicação formal de ferramenta padronizada de risco de viés.

Nota de interpretação da Tabela 1, apenas Najjar *et al*. (2015) e Alolaby *et al*. (2020) avaliaram conjuntamente SLC6A4 e desfechos durante o uso de ISRS. Najjar *et al*. incluíram adultos; por não haver resultados pediátricos separados na descrição disponível, sua evidência não foi generalizada para crianças e adolescentes. Os demais estudos tiveram função contextual, genética ou clínica, e não demonstraram capacidade preditiva do genótipo.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

Os 13 trabalhos foram organizados conforme sua contribuição para a pergunta central. Seis examinaram associações entre variantes genéticas, serotonina ou características do TEA, sem testar resposta medicamentosa (Gadow *et al*., 2013; Jaiswal *et al*., 2015; Meguid *et al*., 2015; Velasquez *et al*., 2017; Wongpaiboonwattana *et al*., 2020; Shen *et al*., 2025). Cinco avaliaram desfechos dos ISRS sem genotipagem de SLC6A4 (King *et al*., 2013; Potter *et al*., 2019; Reddihough *et al*., 2019; Herscu *et al*., 2020; Simonoff *et al*., 2022). Apenas Najjar *et al*. (2015) e Alolaby *et al*. (2020) avaliaram simultaneamente variantes genéticas e desfechos farmacológicos.

As associações genótipo-fenótipo não foram interpretadas como demonstração de previsão da resposta aos ISRS. O 5-HTTLPR foi a variante mais frequente, porém a distribuição alélica, os fenótipos investigados e os métodos de análise variaram entre as populações. A avaliação do rs25531 também é relevante para distinguir alelos longos de atividade funcional diferente.

Na evidência farmacogenética direta, Najjar *et al*. (2015) avaliaram 44 pessoas com TEA, entre 5,1 e 44,3 anos, em estudo aberto com escitalopram durante seis semanas. A titulação semanal iniciou-se em 2,5 mg/dia e poderia atingir 20 mg/dia, com retorno à dose previamente tolerada diante de eventos adversos. Foram avaliados o 5-HTTLPR (SLC6A4) e rs7997012 (HTR2A), comportamento de insistência na mesmice, irritabilidade e trajetória de dose. Houve melhora dos sintomas ao longo do tratamento ($p < 0,0001$), porém não ocorreram diferenças significativas nas trajetórias de melhora ou dose entre os grupos genotípicos. Sem placebo e com participantes adultos, o estudo não demonstrou capacidade preditiva pediátrica de SLC6A4.

Alolaby *et al*. (2020) analisaram biomarcadores em subamostra de ensaio randomizado, duplo-cego, de seis meses com sertralina: 58 crianças foram randomizadas e 41 apresentaram amostras genotipadas (21 com sertralina; 20 com placebo). Utilizaram-se doses de 2,5 mg/dia aos 2–3 anos e 5 mg/dia aos 4–6 anos, com avaliação de linguagem (MSEL) e melhora clínica global (CGI-I). Correlações inicialmente significativas entre biomarcadores e resultados clínicos não permaneceram significativas após correção para múltiplos testes; portanto,

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

não foi validada uma associação preditiva do 5-HTTLPR com resposta à sertralina. Os achados exigem replicação e não sustentam prescrição baseada exclusivamente nesse gene.

A avaliação crítica dos 13 estudos incluídos permitiu identificar diferenças nos delineamentos metodológicos, nas características das amostras e nos desfechos investigados. Conforme apresentado no Quadro 2, as principais limitações estiveram relacionadas ao tamanho amostral, à presença de possíveis fatores de confusão, às diferenças populacionais e à ausência de avaliação genética nos ensaios clínicos.

Nos estudos diretamente farmacogenéticos, destacaram-se as limitações das análises exploratórias e a falta de associações estatisticamente consistentes entre os genótipos e a resposta aos ISRS. Essas observações contribuíram para uma interpretação mais criteriosa dos resultados, considerando a qualidade e a aplicabilidade das evidências disponíveis.

Quadro 2 – Apreciação crítica dos estudos incluídos na revisão integrativa para a interpretação das evidências.

Estudo	Delineamento	Limitações e implicações para a síntese
Gadow (2013)	Associação genética	Diferenças de fenótipo, possível confundimento e comparações genéticas; sem ISRS.
King (2013)	Análise de ensaio	Desfechos clínicos e placebo; sem genotipagem de SLC6A4.
Jaiswal (2015)	Associação familiar/genética	Estrutura familiar, serotonina periférica e multiplicidade; sem resposta aos ISRS.
Meguid (2015)	Caso-controle	Amostra reduzida (20 casos), ancestralidade e seleção; sem ISRS.
Najjar (2015)	Farmacogenético aberto	n=44; 6 semanas; sem placebo; amostra mista; diferenças entre genótipos não significativas.
Velasquez (2017)	Neuroimagem/genética	Amostra limitada, comparações neurobiológicas e confundimento; sem ISRS.
Potter (2019)	ECR	Desfecho de linguagem; não avaliou genética preditiva.
Reddihough (2019)	ECR multicêntrico	Resultados dependentes de análises ajustadas; sem avaliação genética.
Alolaby (2020)	Subestudo genético de ECR	41 genotipados; associações exploratórias sem significância após correção múltipla.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

Wongpaiboonwattana (2020)	Caso-controle genético	Possível estratificação por ancestralidade e múltiplas comparações; sem ISRS.
Herscu (2020)	ECR	Desfecho de comportamento repetitivo; sem teste de predição genética.
Simonoff (2022)	Análise secundária de ECR	Desfechos secundários de ansiedade; sem genotipagem.
Shen (2025)	Caso-controle genético	Possíveis confundidores e correção múltipla; sem resposta farmacológica.

Fonte: Elaboração própria (2026), com base nos 13 estudos incluídos na revisão integrativa.

A análise apresentada no Quadro 2 evidenciou que as limitações metodológicas dos estudos influenciaram a interpretação dos resultados sobre a relação entre os polimorfismos do gene SLC6A4 e a resposta aos ISRS em crianças e adolescentes com TEA. Embora algumas pesquisas tenham identificado associações entre variantes genéticas e características clínicas ou comportamentais, esses achados não foram suficientes para comprovar sua capacidade de prever a resposta farmacológica.

Nos estudos de Najjar *et al*. (2015) e Alolaby *et al*. (2020), as limitações amostrais e a ausência de associações estatisticamente consistentes reforçaram a necessidade de cautela na interpretação dos resultados. Dessa forma, a síntese das evidências demonstrou a importância de estudos com amostras maiores, métodos mais rigorosos e acompanhamento clínico adequado, visando ampliar a compreensão da influência genética sobre a eficácia e a segurança dos ISRS nessa população.

4.1 Polimorfismos do SLC6A4 associados ao TEA

Os estudos de associação genética apresentaram resultados não uniformes para o 5-HTTLPR. Meguid *et al*. (2015) identificaram maior frequência do alelo curto (S) na amostra estudada, enquanto Wongpaiboonwattana *et al*. (2020) descreveram distribuição distinta. As diferenças de ancestralidade, estrutura populacional, recrutamento e tamanho amostral podem influenciar comparações entre estudos; a existência de ajustes para estratificação populacional não foi informada de maneira uniforme.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

Na apreciação da ancestralidade, os estudos de Meguid *et al*. (2015), Jaiswal *et al*. (2015), Wongpaiboonwattana *et al*. (2020) e Shen *et al*. (2025) foram interpretados segundo seus contextos populacionais, sem presumir equivalência de frequências alélicas entre amostras. A informação disponível nesta revisão não permitiu confirmar, de modo padronizado para cada pesquisa, quais métodos de controle de estratificação populacional foram empregados. Dessa forma, as diferenças observadas foram tratadas como associações sujeitas a confundimento residual, e não como efeitos causais ou universais.

Jaiswal *et al*. (2015) relataram associações entre variantes de SLC6A4, medidas periféricas de serotonina e determinados aspectos comportamentais, sem evidência consistente de associação com a gravidade global do TEA. Essas observações não permitiram inferir resposta aos ISRS.

A heterogeneidade observada também foi discutida em sínteses da literatura. Wang *et al*. (2019), ao reunir estudos caso-controle sobre o 5-HTTLPR, não demonstraram associação global consistente com suscetibilidade ao TEA; os autores destacaram diferenças entre populações e métodos. Nuñez-Rios *et al*. (2020) também discutiram limitações para estabelecer associações robustas em amostras latino-americanas.

A frequência dos alelos e haplótipos do SLC6A4 pode variar entre populações com distintas ancestralidades, e análises sem controle adequado da estratificação populacional podem produzir associações espúrias. A comparabilidade entre estudos, portanto, permaneceu limitada (Nuñez-Rios *et al*., 2020).

Qiu *et al*. (2022), em uma revisão abrangente de sínteses genéticas, apontaram a complexidade e heterogeneidade das associações entre variantes e TEA. Esses resultados não sustentam a interpretação de um polimorfismo isolado como determinante do diagnóstico ou da resposta medicamentosa.

4.2 Influência do SLC6A4 no sistema serotoninérgico e nas manifestações do TEA

Gadow *et al*. (2013) investigaram associações do 5-HTTLPR/rs25531 com

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

características de atenção, impulsividade e interação social. Esses desfechos comportamentais não constituíram medidas de eficácia farmacológica. A interpretação funcional também deve distinguir o modelo bialélico S/L do modelo trialélico, no qual rs25531 diferencia, entre outros, o alelo L_A do L_G, impedindo considerar todos os alelos L funcionalmente equivalentes.

Velasquez *et al*. (2017) investigaram associações entre 5-HTTLPR e conectividade cerebral em participantes com TEA e controles. Por se tratar de estudo de neuroimagem e associação, seus resultados não demonstraram relação causal entre genótipo, alterações neurobiológicas e resposta a antidepressivos.

Jaiswal *et al*. (2015) e Abdulamir, Abdul-Rasheed e Abdulghani (2018) discutiram medidas de serotonina periférica. Concentrações plasmáticas ou plaquetárias não mensuram diretamente a neurotransmissão serotoninérgica central; portanto, associações periféricas foram consideradas evidências biológicas indiretas, sem inferência automática sobre o funcionamento cerebral.

Nuñez-Rios *et al*. (2020) não identificaram associações consistentes para os desfechos avaliados. A heterogeneidade entre resultados reforçou a necessidade de considerar diferenças de amostragem, ancestralidade e definição fenotípica, sem assumir causalidade ou capacidade preditiva clínica.

4.3 Resposta aos ISRS e Perspectivas da Farmacogenética no TEA

Herscu *et al*. (2020), no ensaio SOFIA, avaliaram fluoxetina para comportamentos repetitivos, sem evidência convincente de benefício no desfecho estudado. Esse resultado não deve ser generalizado para todas as indicações possíveis de antidepressivos em indivíduos com TEA.

Reddihough *et al*. (2019) investigaram fluoxetina e comportamentos obsessivo-compulsivos/repetitivos; sinais iniciais de benefício perderam consistência após análises ajustadas. Portanto, os resultados foram interpretados segundo o desfecho primário e a robustez estatística, sem equivalência automática com tratamento da ansiedade.

Na prática farmacêutica, deve-se diferenciar o uso de ISRS para condições associadas, como ansiedade clinicamente significativa, da tentativa de tratar

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

manifestações centrais do TEA. A decisão terapêutica depende da indicação e de fatores não genéticos — idade, comorbidades, dose, duração, adesão, interações e outros medicamentos. A vigilância de ativação comportamental, agitação, impulsividade, insônia e possível suspensão do tratamento continua necessária independentemente da genotipagem.

Potter *et al*. (2019) examinaram linguagem e desenvolvimento em crianças pequenas que receberam sertralina, sem comprovação de benefício no desfecho principal. Simonoff *et al*. (2022) investigaram sintomas ansiosos em análise secundária de estudo com citalopram; King *et al*. (2013) examinaram fatores associados à resposta clínica e ao placebo. Esses desfechos foram mantidos separados. Nos ensaios, eventos de ativação comportamental, agitação, impulsividade e alterações do sono exigiram atenção, mas não puderam ser atribuídos a um genótipo de SLC6A4 sem análise conjunta.

Najjar *et al*. (2015) observaram melhora de irritabilidade e insistência na mesmice ao longo de seis semanas com escitalopram ($p < 0,0001$), sem diferenças significativas entre genótipos de SLC6A4 e HTR2A na taxa de melhora ou na trajetória de dose. A ausência de grupo placebo, o delineamento aberto e a amplitude etária reduziram a interpretação causal e a aplicabilidade pediátrica. Alolaby *et al*. (2020), em análise de 41 crianças de um ensaio com sertralina (21 expostas e 20 placebos), investigaram 5-HTTLPR e biomarcadores complementares durante seis meses, sem associações que permanecessem significativas após correção para múltiplas comparações.

Resultados isolados ou nominais não constituíram evidência de marcador clínico validado. A diretriz de Bousman *et al*. (2023) diferencia genes farmacocinéticos do metabolismo dos ISRS e SLC6A4, marcador farmacodinâmico sem suporte para orientar rotineiramente seleção ou ajuste de dose nessa população.

A segurança dos ISRS foi examinada de acordo com o medicamento e o desfecho de cada investigação. No ensaio com citalopram, foram descritos sinais de ativação comportamental, incluindo aumento de energia, impulsividade, agitação e alterações do sono, sem demonstração de vínculo causal com SLC6A4

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

(King *et al*., 2009; Simonoff *et al*., 2022). Para a fluoxetina, Reddihough *et al*. (2019) e Herscu *et al*. (2020) examinaram a tolerabilidade em ensaios voltados a comportamentos repetitivos; sem genotipagem, esses achados não sustentam comparações de eventos adversos por variante genética.

Nos estudos com sertralina, Potter *et al*. (2019) avaliou segurança clínica e Alolaby *et al*. (2020) investigou biomarcadores em análise exploratória, sem validar preditores genéticos de tolerabilidade. No estudo aberto de Najjar *et al*. (2015), o escitalopram foi titulado conforme tolerância individual, porém a ausência de placebo e a inclusão de adultos limitaram inferências causais e sua aplicação pediátrica.

Como não foram extraídas de forma uniforme as frequências numéricas de cada evento nem as taxas de descontinuação, não foram estabelecidas comparações quantitativas entre fármacos. Em todos os casos, a monitorização clínica de agitação, ativação, irritabilidade e sono permaneceu necessária, independentemente do genótipo.

5. Considerações Finais

A revisão integrativa reuniu 13 estudos, sendo seis de associação genética e fenotípica, cinco ensaios clínicos com ISRS sem genotipagem e dois diretamente farmacogenéticos. As variantes do gene SLC6A4 apresentaram associações heterogêneas com manifestações do TEA, sem comprovação de capacidade preditiva da resposta aos ISRS. Os resultados foram limitados por diferenças metodológicas, populacionais e amostrais.

Concluiu-se que a genotipagem isolada de SLC6A4 não apresentou evidências suficientes para orientar a escolha ou a dosagem dos ISRS em crianças e adolescentes com TEA. Destacou-se a importância do acompanhamento farmacêutico e multiprofissional, considerando a eficácia, a segurança e as características individuais. Recomendaram-se estudos pediátricos com amostras maiores e métodos mais rigorosos.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

Referências

ABDULAMIR, Haidar A.; ABDUL-RASHEED, Omar F.; ABDULGHANI, Emad A. Serotonin and serotonin transporter levels in autistic children. **Saudi Medical Journal**, v. 39, n. 5, p. 487–494, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.15537/smj.2018.5.21751>.

ALOLABY, Reem Rafik *et al*. Molecular Biomarkers Predictive of Sertraline Treatment Response in Young Children With Autism Spectrum Disorder. **Frontiers in Genetics**, v. 11, p. 308, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00308>.

AL RAISH, Seham M. *et al*. Depression in Autism Spectrum Disorder: Neurobiological Convergence and Emerging Therapeutic Strategies. **Biology**, v. 15, n. 10, p. 745, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biology15100745>.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR**. 5th ed., text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing, 2022.

BARKER, Charlotte I. S. *et al*. Pharmacogenomic testing in paediatrics: Clinical implementation strategies. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 88, n. 10, p. 4297–4310, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcp.15181>.

BOUSMAN, Chad A. *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 114, n. 1, p. 51–68, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cpt.2903>.

DEB, Shoumitro *et al*. Randomised controlled trials of antidepressant and anti-anxiety medications for people with autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. **BJPsych Open**, v. 7, n. 6, e179, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1192/bjo.2021.1003>.

FISCHER, P. *et al*. Serotonin transporter polymorphism and LDL-cholesterol. **Molecular Psychiatry**, v. 11, n. 8, p. 707–709, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001837>.

GABRIELE, Stefano; SACCO, Roberto; PERSICO, Antonio M. Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 6, p. 919–929, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.02.004>.

GADOW, Kenneth D. *et al*. Allele-specific associations of 5-HTTLPR/rs25531 with ADHD and autism spectrum disorder. **Progress in Neuro-Psychopharmacology**

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

and Biological Psychiatry, v. 40, p. 292–297, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.10.019>.

GARBARINO, Valentina R. *et al*. Extreme enhancement or depletion of serotonin transporter function and serotonin availability in autism spectrum disorder. **Pharmacological Research**, v. 140, p. 85–99, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.07.010>.

HERSCU, Paul *et al*. The SOFIA Study: Negative Multi-center Study of Low Dose Fluoxetine on Repetitive Behaviors in Children and Adolescents with Autistic Disorder. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 50, n. 9, p. 3233–3244, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04120-y>.

HYMAN, Susan L. *et al*. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. **Pediatrics**, v. 145, n. 1, e20193447, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447>.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo 2022 identifica 2,4 milhões de pessoas diagnosticadas com autismo no Brasil**. Agência de Notícias IBGE, 23 maio 2025. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/43464-censo-2022-identifica-2-4-milhoes-de-pessoas-diagnosticadas-com-autismo-no-brasil>. Acesso em: 6 out. 2026.

IURESCIA, Sandra; SERIPA, Davide; RINALDI, Monica. Role of the 5-HTTLPR and SNP Promoter Polymorphisms on Serotonin Transporter Gene Expression: a Closer Look at Genetic Architecture and In Vitro Functional Studies of Common and Uncommon Allelic Variants. **Molecular Neurobiology**, v. 53, n. 8, p. 5510–5526, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9409-6>.

JAISWAL, Preeti *et al*. SLC6A4 markers modulate platelet 5-HT level and specific behaviors of autism: A study from an Indian population. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 56, p. 196–206, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.09.004>.

KING, Bryan H. *et al*. Baseline Factors Predicting Placebo Response to Treatment in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders. **JAMA Pediatrics**, v. 167, n. 11, p. 1045–1052, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2698>.

KING, Bryan H. *et al*. Lack of Efficacy of Citalopram in Children With Autism Spectrum Disorders and High Levels of Repetitive Behavior. **Archives of General Psychiatry**, v. 66, n. 6, p. 583–590, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.30>.

LESCH, Klaus-Peter *et al*. Association of Anxiety-Related Traits with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region. **Science**, v.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

274, n. 5292, p. 1527–1531, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.274.5292.1527>.

MEGUID, Nagwa A.; GEBRIL, Ola H.; KHALIL, Rehab O. A study of blood serotonin and serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR) polymorphism in Egyptian autistic children. **Advanced Biomedical Research**, v. 4, n. 1, p. 94, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/2277-9175.156658>.

NAJJAR, Fedra *et al*. Pharmacogenetic study of serotonin transporter and 5HT2A genotypes in autism. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 25, n. 6, p. 467–474, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0158>.

NUÑEZ-RIOS, D. L. *et al*. The role of 5-HTTLPR in autism spectrum disorder: New evidence and a meta-analysis of this polymorphism in Latin American population with psychiatric disorders. **PLoS ONE**, v. 15, n. 7, e0235512, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235512>.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Autism**. 17 set. 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>. Acesso em: 6 out. 2026.

OWLEY, Thomas *et al*. A pharmacogenetic study of escitalopram in autism spectrum disorders. **Autism Research**, v. 3, n. 1, p. 1–7, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aur.109>.

PAGE, Matthew J. *et al*. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **International Journal of Surgery**, v. 88, 105906, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2021.105906>.

POTTER, Laura A. *et al*. A Randomized Controlled Trial of Sertraline in Young Children With Autism Spectrum Disorder. **Frontiers in Psychiatry**, v. 10, p. 810, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00810>.

PUIG, M. Victoria; GULLEDGE, Allan T. Serotonin and Prefrontal Cortex Function: Neurons, Networks, and Circuits. **Molecular Neurobiology**, v. 44, n. 3, p. 449–464, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-011-8214-0>.

QIU, Shuang *et al*. Genetics of autism spectrum disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. **Translational Psychiatry**, v. 12, 249, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02009-6>.

REDDIHOUGH, Dinah S. *et al*. Effect of Fluoxetine on Obsessive-Compulsive Behaviors in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 322, n. 16, p. 1561–1569, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14685>.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

RODNYY, Alexander Ya *et al*. The brain serotonin system in autism. **Reviews in the Neurosciences**, v. 35, n. 1, p. 1–20, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2023-0055>.

RYLAARSDAM, Lauren; GUEMEZ-GAMBOA, Alicia. Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 13, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00385>.

SADEE, Wolfgang *et al*. Pharmacogenomics: Driving Personalized Medicine. **Pharmacological Reviews**, v. 75, n. 4, p. 789–814, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000810>.

SHEN, Chen *et al*. Correlation between Neurotransmitter Transporter Gene Variants and Childhood Autism Spectrum Disorder: A Case-control Study. **Saudi Journal of Medicine and Medical Sciences**, v. 13, n. 3, p. 173–180, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_106_25>.

SIMONOFF, Emily *et al*. Citalopram Did Not Significantly Improve Anxiety in Children with Autism Spectrum Disorder Undergoing Treatment for Core Symptoms: Secondary Analysis of a Trial to Reduce Repetitive Behaviors. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 32, n. 4, p. 233–241, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/cap.2021.0137>.

SREEJA, V. *et al*. Pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI): A serotonin reuptake transporter (SERT)-based approach. **Neurochemistry International**, v. 173, p. 105672, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2023.105672>.

TICK, Beata *et al*. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 57, n. 5, p. 585–595, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12499>.

TRINARI, Elisabetta *et al*. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Clinical Medicine Insights: Pediatrics**, v. 20, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/11795565261442820>.

VASA, Roma A.; MOSTOFSKY, Stewart H.; EWEN, Joshua B. The Disrupted Connectivity Hypothesis of Autism Spectrum Disorders: Time for the Next Phase in Research. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 1, n. 3, p. 245–252, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.02.003>.

VELASQUEZ, Francisco *et al*. The influence of 5-HTTLPR transporter genotype on amygdala-subgenual anterior cingulate cortex connectivity in autism spectrum disorder. **Developmental Cognitive Neuroscience**, v. 24, p. 12–20, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.12.002>.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 24/09/2026 - **Accepted:** 26/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/cs0kzx78
Pages: 1-29

WANG, Hongbing *et al*. Association Between 5-HTTLPR Polymorphism and the Risk of Autism: A Meta-Analysis Based on Case-Control Studies. **Frontiers in Psychiatry**, v. 10, p. 51, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00051>.

WONGPAIBOONWATTANA, Wikrom *et al*. Significant associations between 5-hydroxytryptamine-transporter-linked promoter region polymorphisms of the serotonin transporter (solute carrier family 6 member 4) gene and Thai patients with autism spectrum disorder. **Medicine**, v. 99, n. 36, e21946, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000021946>.

YOSHIDA, Kazunari *et al*. Pharmacogenomic Studies in Intellectual Disabilities and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 66, n. 12, p. 1019–1041, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0706743720971950>.

ZHOU, Melissa S. *et al*. Meta-analysis: Pharmacologic Treatment of Restricted and Repetitive Behaviors in Autism Spectrum Disorders. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 60, n. 1, p. 35–45, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.03.007>.

CC BY