



Mutação do gene MTHFR e doenças psiquiátricas

MTHFR gene mutation and psychiatric disorders

Mutación del gen MTHFR y trastornos psiquiátricos

Radauã Luiz Bonóra¹, Maria Carolina Giroto Martins Bussade², Letícia Rauber Sulzbach³, Luiz Henrique Alves Macedo⁴, Júlia Marcel Ghannam Fontes⁵, Ignas Jocionis⁶, Nubia Elem Pio de Brito⁷, César Augusto Marlés Valencia⁸, Rafaela de Figueiredo⁹, Myrna Maria Costa de Melo Silveira¹⁰.

RESUMO

Objetivo: Explorar a associação entre a mutação do gene MTHFR e o desenvolvimento de doenças psiquiátricas, avaliando seu impacto na predisposição, gravidade dos sintomas e resposta ao tratamento.

Métodos: Estudo de revisão bibliográfica integrativa, utilizando a estratégia PVO (População, Variáveis e Desfecho) através da base de dados PubMed. Foram incluídos 20 artigos após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

Resultados: Indicam que os polimorfismos MTHFR C677T e A1298C estão significativamente relacionados à esquizofrenia, depressão e transtorno bipolar, afetando o metabolismo do folato e a metilação do DNA. Esses processos são essenciais para a função cerebral, e as mutações podem impactar a neuroplasticidade e a gravidade dos sintomas psiquiátricos. Pacientes com essas mutações podem apresentar variações na resposta a tratamentos convencionais; a suplementação de folato emerge como uma intervenção promissora, embora sejam necessários mais estudos para otimizar sua eficácia. **Considerações finais:** A compreensão aprofundada da mutação MTHFR pode contribuir para o desenvolvimento de tratamentos mais personalizados e eficazes para pacientes com transtornos psiquiátricos.

Palavras-chave: Mutação genética, Polimorfismo, Transtornos psiquiátricos, Tratamento personalizado.

ABSTRACT

Objective: To explore the association between the MTHFR gene mutation and the development of psychiatric disorders, evaluating its impact on predisposition, symptom severity, and treatment response.

Methods: A integrative literature review study, using the PVO strategy (Population, Variables, and Outcome) to select relevant studies from the PubMed database. A total of 20 articles were included after applying inclusion and exclusion criteria.

Results: The findings indicate that MTHFR C677T and A1298C polymorphisms are

¹ Centro Universitário de Maringá (Unicesumar), Maringá - PR.

² Universidade do Oeste Paulista (Unoeste), Jaú – SP.

³ Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación H. A. Barceló (BARCELÓ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires/ Buenos Aires – Argentina.

⁴ Universidade Nilton Lins (Uniniltonlins), Manaus – AM.

⁵ Universidade Federal de Goiás, Goiânia – GO.

⁶ Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ), Santo Antônio de Posse – SP.

⁷ Universidade de Franca (UNIFRAN), Franca - SP.

⁸ Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario – SF.

⁹ Universidade Do Sul de Santa Catarina (Unisul), Tubarão – SC.

¹⁰ CENBRAP/SP, São Paulo – SP.

significantly related to schizophrenia, depression, and bipolar disorder, affecting folate metabolism and DNA methylation. These processes are essential for brain function, and mutations may impact neuroplasticity and the severity of psychiatric symptoms. Patients with these mutations may exhibit variations in response to conventional treatments, and folate supplementation emerges as a promising intervention, although further studies are needed to optimize its effectiveness. **Final considerations:** A deeper understanding of the MTHFR mutation may contribute to the development of more personalized and effective treatments for patients with psychiatric disorders.

Keywords: Genetic mutation, Polymorphism, Psychiatric disorders, Personalized treatment.

RESUMEN

Objetivo: Explorar la asociación entre la mutación del gen MTHFR y el desarrollo de trastornos psiquiátricos, evaluando su impacto en la predisposición, la gravedad de los síntomas y la respuesta al tratamiento. **Métodos:** Estudio de revisión bibliográfica integrativa, utilizando la estrategia PVO (Población, Variables y Resultado) para seleccionar estudios relevantes en la base de datos PubMed. Se incluyeron un total de 20 artículos tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** Los hallazgos indican que los polimorfismos MTHFR C677T y A1298C están significativamente relacionados con la esquizofrenia, depresión y el trastorno bipolar, afectando el metabolismo del folato y la metilación del ADN. Estos procesos son esenciales para la función cerebral, y las mutaciones pueden impactar la neuroplasticidad y la gravedad de los síntomas psiquiátricos. Los pacientes con estas mutaciones pueden mostrar variaciones en la respuesta a tratamientos convencionales, y la suplementación con folato surge como una intervención prometedora, aunque se necesitan más estudios para optimizar su eficacia. **Consideraciones finales:** Una comprensión más profunda de la mutación del MTHFR puede contribuir al desarrollo de tratamientos más personalizados y eficaces para pacientes con trastornos psiquiátricos.

Palabras clave: Mutación genética, Polimorfismo, Trastornos psiquiátricos, Tratamiento personalizado.

INTRODUÇÃO

A mutação do gene MTHFR tem recebido atenção significativa no campo da psiquiatria devido à sua estreita ligação com o metabolismo do folato e da homocisteína, ambos essenciais para o funcionamento adequado do sistema neurológico. Entre os diversos polimorfismos estudados, o MTHFR C677T se destaca por sua associação com uma ampla gama de transtornos psiquiátricos, incluindo depressão, esquizofrenia e transtorno bipolar.

Essa mutação específica ocasiona uma redução expressiva na atividade enzimática do MTHFR, o que resulta em níveis aumentados de homocisteína e em uma disfunção no metabolismo do folato. Esses desequilíbrios bioquímicos são reconhecidos como fatores relevantes para a neuroinflamação e para alterações na função cognitiva, que frequentemente acompanham condições psiquiátricas (JIANG W, et al., 2015).

A relevância clínica dessa mutação está profundamente relacionada à sua influência potencial na predisposição e gravidade dos sintomas psiquiátricos, bem como na variabilidade das respostas aos tratamentos disponíveis. Estudos indicam que indivíduos portadores do polimorfismo MTHFR C677T podem demonstrar respostas terapêuticas distintas em comparação àqueles sem a mutação, reforçando a importância de abordagens terapêuticas mais personalizadas.

Nesse contexto, as investigações científicas têm focado em elucidar como a variabilidade genética associada ao MTHFR interfere no desenvolvimento e progressão de transtornos mentais, além de explorar as implicações clínicas deste conhecimento para a otimização do tratamento e manejo dessas condições complexas (NISHI A, et al., 2014). Estudos demonstram que a prevalência de transtornos psiquiátricos tem aumentado significativamente em escala global, gerando impactos profundos tanto na qualidade de vida dos indivíduos afetados quanto na produtividade econômica das populações (LIEW SC e GUPTA ED, 2014).

As causas desses distúrbios, entretanto, são reconhecidamente multifatoriais, envolvendo interações complexas entre fatores genéticos e ambientais que influenciam sua manifestação. Nesse contexto, a mutação do gene MTHFR emergiu como um dos fatores genéticos de maior relevância, recebendo crescente atenção da comunidade científica. Suas implicações têm contribuído para a compreensão das variações na suscetibilidade ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, na gravidade de seus sintomas e na resposta terapêutica. Além disso, o polimorfismo do MTHFR interfere em vias bioquímicas fundamentais, como o metabolismo do folato, a metilação do DNA e a síntese de neurotransmissores, processos que desempenham papéis críticos na patogênese de condições como depressão e esquizofrenia (CHO K, et al., 2017).

Além disso, os dados indicam que as mutações do MTHFR podem exercer impactos variáveis em diferentes populações étnicas, evidenciando a importância de uma análise detalhada dos mecanismos genéticos subjacentes. Essa compreensão mais aprofundada é crucial para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes, adaptados às necessidades específicas de cada grupo populacional, promovendo uma abordagem verdadeiramente personalizada.

Nesse contexto, a pesquisa que investiga a relação entre o MTHFR e os transtornos psiquiátricos apresenta um potencial significativo para gerar insights valiosos, justificando o investimento no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas e individualizadas, com o objetivo de melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes (WAN L, et al., 2018).

O presente estudo tem como objetivo investigar a associação entre a mutação do gene MTHFR e o desenvolvimento, bem como o curso de doenças psiquiátricas. Busca-se avaliar de forma detalhada como essa mutação específica pode influenciar a predisposição genética para esses transtornos, a gravidade dos sintomas apresentados pelos pacientes e as variações na resposta aos tratamentos disponíveis. Ao compreender melhor esses aspectos, espera-se contribuir para um avanço significativo no conhecimento das interações genéticas envolvidas nesses distúrbios e na personalização das abordagens terapêuticas (ZHANG YX, et al., 2022).

MÉTODOS

Esta revisão integrativa foi desenvolvida seguindo os critérios da estratégia PVO, que representa: População ou Problema, Variáveis e Desfecho. Analisou-se a população estudada com doenças psiquiátricas, exposta à variável mutação do gene MTHFR, para identificar o desfecho relacionado à associação entre essa mutação e o desenvolvimento de doenças psiquiátricas, bem como à resposta ao tratamento. A pergunta de pesquisa foi “Qual é a associação entre a mutação do gene MTHFR e o desenvolvimento de doenças psiquiátricas, e como essa mutação pode influenciar a resposta ao tratamento?”.

As buscas foram realizadas na base de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa em combinação com os operadores booleanos (AND, OR), através da seguinte estratégia de pesquisa: ((MTHFR gene) OR (MTHFR variants) OR (methylenetetrahydrofolate reductase) OR (C677T) OR (A1298C)) AND ((psychiatric disorders) OR (depression) OR (schizophrenia) OR (bipolar disorder) OR (anxiety disorders)). A busca inicial resultou em 310 artigos, que foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

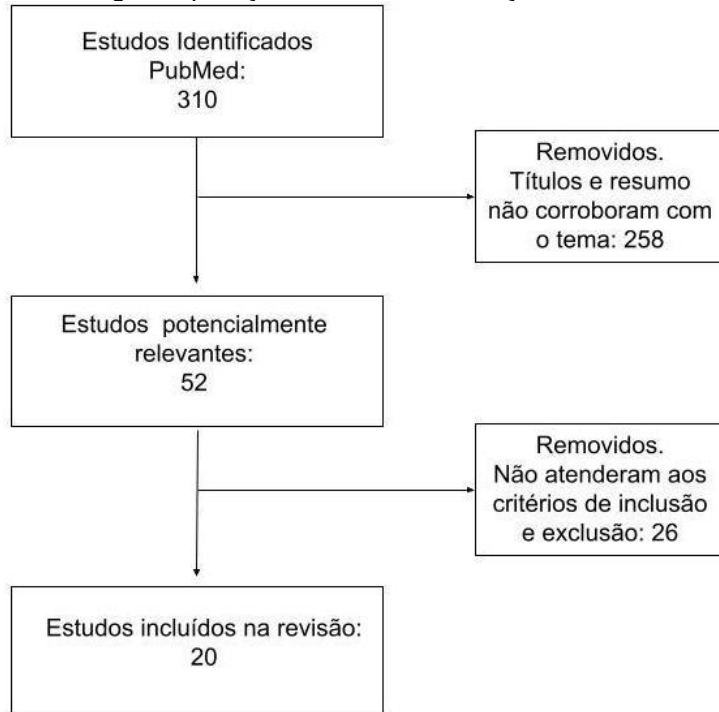
Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês; publicados no período de 2014 a 2024; que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa; estudos do tipo revisão e meta-análise; e que estavam disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão incluíram: artigos duplicados, artigos disponibilizados apenas na forma de resumo, estudos que não abordavam diretamente a proposta estudada e aqueles que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a aplicação dos critérios de seleção, foram selecionados 20 artigos para compor o presente estudo.

RESULTADOS

Após a aplicação da estratégia de pesquisa foram encontrados um total de 310 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 52, sendo removidos 26 artigos devido a duplicação

na seleção dos artigos, totalizando para análise completa 20 artigos, conforme apresentado na (Figura 1). Os resultados foram apresentados no (Quadro 1) e de forma descritiva.

Figura 1- Fluxograma de estratégia e aplicação de critérios e seleção de estudos.



Fonte: Bonóra RL, et al., 2024.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre o tema.

N	Local de Publicação	Autores (Ano)	Principais achados
1	Scientific reports	Wang LJ, et al. (2015)	Este estudo investigou a interação entre os genes COMT Val158Met e MTHFR C677T em relação ao transtorno bipolar II (BP-II). A análise com 978 participantes, sendo 531 com BP-II e 447 controles saudáveis, revelou uma interação significativa entre o genótipo COMT Val/Val e MTHFR C/T ou T/T, sugerindo um efeito protetor contra o desenvolvimento de BP-II. Os resultados indicam que tanto as vias dopaminérgicas quanto as de metilação podem estar envolvidas na patogênese do BP-II.
2	Neuropsychiatric Disease and Treatment	Wan L e Wei J (2021)	Investigou-se os efeitos dos polimorfismos do gene MTHFR e padrões de metilação em pacientes com esquizofrenia de início precoce. Em 177 pacientes, observou-se maior gravidade dos sintomas, polimorfismos elevados de MTHFR e menores níveis de metilação global do DNA. Além disso, os genes SLC6A4 e BDNF apresentaram, respectivamente, hiper e hipometilação em regiões específicas. Esses achados sugerem que os polimorfismos de MTHFR e as alterações na metilação do DNA podem estar associados a um fenótipo especial de esquizofrenia de início precoce.
3	Comprehensive Psychiatry	Wan L, et al. (2019)	Analisou-se a relação entre polimorfismos do gene MTHFR e as características clínicas da esquizofrenia, focando nos níveis de metilação do DNA. Em 242 pacientes com esquizofrenia e 234 controles saudáveis, os polimorfismos de MTHFR foram mais frequentes nos pacientes, especialmente em homens, e associados a sintomas positivos. Além disso, observou-se uma redução significativa na metilação do DNA nos pacientes. Os resultados sugerem que o polimorfismo de MTHFR pode aumentar o risco de esquizofrenia e influenciar seus sintomas por meio de alterações na metilação do DNA.

4	Frontiers in Psychiatry	Stephanie FW, et al. (2016)	O estudo de Coorte com Análise Bioquímica e Genética envolveu 67 pacientes com esquizofrenia e 67 controles. Identificou fenótipos bioquímicos distintos relacionados ao MTHFR 677C → T: um com deficiência de cofatores e estresse oxidativo e outro com desequilíbrio mineral e risco de sobremetilação.
5	International Journal of Medical Sciences	Bondarenko EA, et al. (2016)	Este estudo de Caso - Controle que avaliou polimorfismos genéticos em 150 pacientes com transtorno depressivo persistente, 208 com transtorno depressivo maior e 200 controles. Apesar de tendências nas frequências alélicas para rs6264 e rs1801133, não houve associações significativas e a GMDR não encontrou modelos preditivos eficazes.
6	The Journal of clinical psychiatry	Mech A e Farah A. (2016)	Ensaio Clínico Randomizado que comparou a eficácia de vitaminas B reduzidas e placebo em 330 pacientes com transtorno depressivo maior e polimorfismos MTHFR. O tratamento com vitaminas B reduziu homocisteína e sintomas de transtorno depressivo maior, resultando em 42% de remissão completa, sem efeitos adversos significativos.
7	BMC Medical Genetics	Numata S, et al.(2015)	Estudo de Coorte com Randomização Mendeliana que avaliou a relação causal entre homocisteína plasmática e esquizofrenia usando o polimorfismo MTHFR C677T. A análise revelou que níveis elevados de homocisteína estão associados a um risco aumentado de esquizofrenia.
8	BMC Psychiatry	Yuan B, et al. (2020)	Estudo de Coorte que analisou 281 pacientes com transtorno depressivo maior e polimorfismos em MTHFR, ApoE e ApoA4. O haplótipo (C-A) em MTHFR e o genótipo AA em ApoE foram associados a melhor resposta a antidepressivos. Polimorfismos influenciaram a eficácia dependendo do gênero e tipo de droga.
9	Asian Journal of Psychiatry	Jha S, et al. (2016)	Relato de caso que analisou o uso de L-metilfolato em combinação com psicotrópicos em pacientes com transtornos psiquiátricos complexos e mutação MTHFR C677T. O estudo sugere benefícios dessa abordagem, destacando a falta de diretrizes e a necessidade de mais pesquisas sobre eficácia a longo prazo.
10	Nutrients	Lu ML, et al. (2022)	Estudo de Caso-Controle com análise LC-MS/MS avaliou níveis de 5-MTHF em 34 pacientes com esquizofrenia e 42 controles. Pacientes, especialmente homens com variantes MTHFR CT/PON1 Q, apresentaram níveis 50% menores de 5-MTHF, sugerindo influência de sexo e polimorfismos na esquizofrenia.
11	Psychiatric genetics	Mohammad NS, et al. (2016)	Estudo de Caso-Controle que investigou polimorfismos de nucleotídeo único da via do folato em 138 crianças autistas e 138 controles. MTHFR C677T e hiper-homocisteinemia foram fatores de risco significativos para o autismo. Interações entre MTHFR e MTRR A66G elevaram os níveis de homocisteína.
12	Molecular Neurobiology	Bahous RH, et al. (2018)	Este estudo analisou o impacto de distúrbios genéticos e nutricionais no metabolismo do folato em camundongos, observando comprometimento da memória de curto prazo e alterações bioquímicas no cérebro. A mutação MTHFR 677 C>T e a deficiência de folato resultaram em mudanças nos marcadores sinápticos, enzimas epigenéticas e no metabolismo da colina, sugerindo mecanismos distintos que aumentam o risco de declínio cognitivo.
13	Journal of the neurological sciences	Rommer PS, et al. (2017)	Relata-se uma deficiência de MTHFR em quatro adultos de uma mesma família, com complicações neurológicas e tromboembólicas. Os irmãos, com níveis elevados de homocisteína, apresentaram uma resposta parcial ao tratamento com betaina e multivitaminas. A análise genética revelou duas novas mutações no gene MTHFR. A deficiência resultou em sintomas neurológicos graves, com variação significativa de severidade entre os membros da família.
14	Journal of Neural Transmission	Hu CY, et al. (2014)	Meta-análise que revisou 38 estudos e concluiu que o polimorfismo MTHFR C677T está significativamente associado à esquizofrenia (SZ), especialmente no modelo recessivo, e possui uma associação marginal com o transtorno bipolar (BPD). A associação foi mais forte em populações asiáticas e africanas, enquanto não foi observada em populações caucasianas. O

			polimorfismo MTHFR A1298C também foi relacionado à esquizofrenia, mas não ao transtorno bipolar.
15	International Journal of Molecular Sciences	Fryar-Williams S, et al (2023)	Revisão que explorou as vias proximais e distais relacionadas à atividade da enzima 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) C677T em esquizofrenia, destacando a interação com minerais, metabolismo de riboflavina, histamina, catecolaminas e serotonina, além de respostas ao estresse oxidativo e metilação do DNA. A revisão identifica marcadores bioquímicos potenciais, com alta especificidade e sensibilidade (>90%), que podem ser usados para diagnóstico e tratamento direcionado da esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo.
16	Indian Journal of Medical Research	Rai V, et al. (2017)	Meta-análise de 19 estudos de caso-controle que investigaram a associação entre o polimorfismo A1298C do gene MTHFR e o risco de esquizofrenia. Foram analisados 4049 casos e 5488 controles, utilizando odds ratios (ORs) com intervalos de confiança (CIs) de 95% como medidas de associação.
17	Journal of genetic counseling	Levin BL e Varga E. (2016)	Os polimorfismos C677T e A1298C da enzima MTHFR, que são implicados em uma forma leve de deficiência de MTHFR associada à hiper-homocisteinemia. Os principais achados indicam que essas variantes estão relacionadas a vários distúrbios multifatoriais, como doenças cardiovasculares, perda recorrente de gravidez, defeitos do tubo neural e desordens neurodesenvolvimentais. O artigo também aborda a importância do aconselhamento genético em relação a essas variantes.
18	BMC pediatrics	Li Y, et al. (2020)	Meta-análise que investigou a associação entre polimorfismos do gene MTHFR e a suscetibilidade ao transtorno do espectro autista (ASD). Os principais achados indicaram que o polimorfismo MTHFR C677T está significativamente associado ao ASD em vários modelos genéticos, enquanto o polimorfismo MTHFR A1298C não apresentou associação significativa com o transtorno.
19	Translational Psychiatry	Qiu S, et al. (2022)	As meta-análises sobre a associação de variantes genéticas com o risco de transtorno do espectro autista (ASD). Os principais achados identificaram polimorfismos significativos nos genes MTHFR, CNTNAP2, OXTR, SLC25A12 e VDR, destacando o polimorfismo C677T do MTHFR e o rs731236 do VDR como associados ao ASD em vários modelos genéticos.
20	Cells	Hoxha B, et al. (2021)	Revisão sistemática que investiga o papel potencial do ácido fólico nos transtornos do espectro autista (ASD). Os principais achados incluem efeitos benéficos da suplementação materna de ácido fólico durante a gravidez na redução do risco de ASD, melhorias em sintomas neurológicos e comportamentais em crianças diagnosticadas com ASD, e a influência significativa dos polimorfismos do gene MTHFR no risco de ASD.

Fonte: Bonóra RL, et al., 2024.

DISCUSSÃO

A mutação do gene MTHFR, particularmente os polimorfismos identificados como C677T e A1298C, tem sido objeto de extensa investigação acadêmica sobre sua correlação com o início e a progressão de vários transtornos psiquiátricos, que incluem proeminentemente esquizofrenia, transtorno bipolar, transtornos do espectro do autismo (TEA) e depressão, destacando assim o impacto multifacetado dessas variações genéticas na saúde mental. Sabe-se que esses polimorfismos específicos induzem alterações no metabolismo do folato, o que, por sua vez, afeta os processos de metilação do DNA que são extremamente essenciais para manter a função cerebral ideal, sintetizar neurotransmissores e apoiar a saúde mental geral.

A presença de mutações MTHFR, por meio de sua influência disruptiva sobre esses mecanismos biológicos vitais, tem o potencial de modificar diretamente a predisposição genética de um indivíduo para o desenvolvimento desses transtornos psiquiátricos, além de influenciar a intensidade de seus sintomas e sua capacidade de resposta a várias modalidades de tratamento (WANG LJ, et al., 2015; WAN L e WEI J, 2021). A literatura ressalta a contribuição significativa dessas mutações MTHFR para o surgimento de condições

psiquiátricas, implicando assim que a interrupção do metabolismo do folato, particularmente caracterizada por níveis elevados de homocisteína, constitui uma das vias plausíveis pelas quais essas mutações genéticas exercem sua influência na saúde mental (WAN L, et al., 2019; STEPHANIE FW, et al., 2016).

A frequência com que as mutações MTHFR ocorrem exibe uma variação considerável entre diferentes grupos demográficos e populações, sugerindo que a diversidade genética desempenha um papel significativo na manifestação dessas mutações. Pesquisas epidemiológicas têm mostrado consistentemente que o polimorfismo C677T tem uma associação robusta com uma variedade de transtornos psiquiátricos, incluindo, mas não se limitando a, esquizofrenia e transtorno bipolar, enquanto o polimorfismo A1298C tende a exibir uma correlação com essas condições psiquiátricas que é notavelmente menos consistente e mais variável em diferentes estudos.

No entanto, é importante reconhecer que um subconjunto de investigações postulou que a variante A1298C pode ter um papel potencial em certas condições específicas, como o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), embora o corpo de evidências que apóia essa afirmação permaneça inadequadamente desenvolvido e com escopo limitado (WAN L, et al., 2019; BONDARENKO EA, et al., 2016). Um aspecto crítico a considerar é que a ocorrência dessas mutações genéticas mostra uma variabilidade substancial com base na origem étnica, com uma prevalência marcadamente maior observada em populações de ascendência asiática e africana, enquanto a conexão entre essas mutações e transtornos psiquiátricos parece ser menos pronunciada em populações caucasianas (NUMATA S, et al., 2015).

As disparidades geográficas e étnicas observadas na prevalência desses polimorfismos genéticos implicam que há uma interação complexa entre predisposições genéticas e influências ambientais, que podem exacerbar ou mitigar a apresentação clínica dos transtornos psiquiátricos associados. Estudos como o de Mech A e Farah A (2016) destacam que as mutações no gene MTHFR estão sendo progressivamente reconhecidas como fatores determinantes no desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, como a depressão maior (TDM). Esses polimorfismos genéticos específicos alteram de maneira significativa o metabolismo do folato, resultando em níveis elevados de homocisteína no organismo, uma condição bioquímica que tem sido consistentemente associada a uma maior resistência aos tratamentos convencionais para a depressão maior.

Evidências científicas demonstram que a suplementação com vitaminas do complexo B, especialmente B6, B12 e ácido fólico, pode reduzir de forma expressiva os níveis de homocisteína em pacientes que sofrem de depressão. Essa redução tem sido correlacionada a melhorias substanciais na resposta terapêutica, dado que níveis elevados de homocisteína estão intimamente relacionados a disfunções na síntese e regulação dos neurotransmissores, bem como no funcionamento global do cérebro, fatores críticos no contexto da depressão. Dessa forma, ao promover a normalização dos níveis de homocisteína por meio da suplementação adequada de vitaminas do complexo B, é possível estabilizar o metabolismo cerebral, aumentando a eficácia dos tratamentos convencionais e contribuindo para uma melhora clínica significativa dos sintomas depressivos em pacientes que apresentam esses polimorfismos genéticos.

Os mecanismos pelos quais as mutações MTHFR influenciam os transtornos psiquiátricos envolvem a interrupção do ciclo de um carbono, que afeta a metilação do DNA e a síntese de neurotransmissores essenciais, como dopamina e serotonina. A redução na atividade da enzima MTHFR, causada pelas mutações, resulta em níveis elevados de homocisteína e alterações nos padrões de metilação do DNA, o que pode prejudicar a função cerebral e aumentar a susceptibilidade a transtornos psiquiátricos (YUAN B, et al., 2020; BAHOUS RH, et al., 2018).

A disfunção no metabolismo do folato afeta diretamente a neuroplasticidade e pode estar associada a distúrbios neurodegenerativos e neuropsiquiátricos, tornando o MTHFR um alvo potencial para intervenções terapêuticas (MOHAMMAD NS, et al., 2016; ROMMER PS, et al., 2017). Os intrincados mecanismos biológicos pelos quais as mutações no gene MTHFR exercem sua influência no desenvolvimento e manifestação de vários transtornos psiquiátricos envolvem fundamentalmente a interrupção do ciclo metabólico de um carbono, uma via bioquímica crítica que desempenha um papel fundamental na modulação

dos processos de metilação do DNA e na facilitação da síntese de neurotransmissores essenciais, que incluem, mas não estão limitados a, dopamina e serotonina, ambas vital para manter a estabilidade emocional e cognitiva.

A redução consequente na atividade enzimática do MTHFR, que é diretamente atribuível às mutações genéticas acima mencionadas, leva a níveis elevados de homocisteína na corrente sanguínea e a alterações significativas nos padrões de metilação do DNA; esses distúrbios bioquímicos podem, por sua vez, prejudicar gravemente a função cerebral normal e aumentar o risco de desenvolver uma variedade de transtornos psiquiátricos (YUAN B, et al., 2020; BAHOUS RH, et al., 2018).

Além disso, foi demonstrado que a disfunção do metabolismo do folato tem um impacto direto e deletério na neuroplasticidade, uma propriedade fundamental do sistema nervoso que sustenta o aprendizado e a memória, e essa disfunção pode estar intimamente associada à fisiopatologia de distúrbios neurodegenerativos e neuropsiquiátricos, posicionando assim o MTHFR como um candidato promissor para intervenções terapêuticas (MOHAMMAD NS, et al., 2016; ROMMER PS, et al., 2017).

Além disso, o aumento dos níveis de homocisteína, uma consequência frequentemente observada nas mutações do gene MTHFR, está intimamente associado a danos vasculares e processos de neuroinflamação, ambos reconhecidos como fatores que agravam a patologia psiquiátrica. A elevação da homocisteína tem sido vinculada a um risco aumentado de desenvolver transtornos como esquizofrenia e transtorno bipolar, o que reforça a hipótese de que a neurotoxicidade gerada por esse acúmulo desempenha um papel relevante na gênese e na intensificação dos sintomas psiquiátricos. Esses efeitos neurotóxicos podem alterar a funcionalidade dos neurotransmissores e comprometer a integridade estrutural e funcional do sistema nervoso central, ampliando o impacto clínico dessas condições (JHA S, et al., 2016; HU CY, et al., 2014).

Outro estudo relevante, conduzido por Lu ML, et al. (2022), reforça a forte associação entre a mutação do gene MTHFR, particularmente o polimorfismo C677T, e o desenvolvimento da esquizofrenia. Essa ligação decorre do impacto significativo que a mutação exerce sobre a função cerebral e os níveis elevados de homocisteína, um fator crítico na patogênese de transtornos psiquiátricos.

O estudo também ressalta que pacientes portadores desse genótipo tendem a apresentar um impacto mais acentuado tanto na predisposição quanto na progressão de condições psiquiátricas. Esses achados reforçam a importância de abordagens terapêuticas personalizadas, considerando as especificidades genéticas desses indivíduos, para otimizar os resultados clínicos e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

A presença de mutações no gene MTHFR pode exercer um impacto substancial na eficácia e na resposta ao tratamento psiquiátrico, particularmente em pacientes portadores de polimorfismos como o C677T. Esses indivíduos frequentemente apresentam alterações significativas na metabolização do folato, o que compromete a eficácia de antidepressivos e antipsicóticos que dependem desse processo metabólico para alcançar resultados terapêuticos ideais. Nesse contexto, a suplementação com ácido fólico ou ácido folínico surge como uma estratégia terapêutica promissora, direcionada a corrigir os déficits metabólicos decorrentes dessa mutação.

Evidências científicas apontam que essa intervenção não apenas melhora o equilíbrio bioquímico, mas também contribui para a redução dos sintomas psiquiátricos, promovendo uma resposta clínica mais satisfatória em pacientes afetados por essas mutações (JHA S, et al., 2016; HU CY, et al., 2014). Embora a suplementação de folato apresente um potencial significativo para melhorar os desfechos clínicos em pacientes com mutações no gene MTHFR, a resposta terapêutica varia consideravelmente entre os indivíduos.

Essa variabilidade sugere que outros fatores, tanto genéticos quanto ambientais, exercem influência substancial na eficácia desse tipo de intervenção. Além disso, apesar de os benefícios da suplementação com folato serem reconhecidos em alguns casos, aspectos como a dosagem ideal, a duração do tratamento e possíveis combinações terapêuticas ainda requerem investigações mais detalhadas para serem plenamente

otimizados (FRYAR-WILLIAMS S, et al., 2023). Nesse contexto, a medicina personalizada, fundamentada no perfil genético de mutações como o MTHFR, desponta como uma abordagem altamente promissora para ajustar e individualizar os tratamentos psiquiátricos, maximizando sua eficácia e minimizando potenciais limitações terapêuticas.

Rai V, et al. (2017) também abordam o impacto do polimorfismo A1298C, destacando que, embora suas associações com transtornos psiquiátricos sejam consideradas inconsistentes, esse polimorfismo possui potencial significativo para influenciar a resposta ao tratamento. Esse impacto torna-se particularmente relevante quando analisado em conjunto com outros fatores genéticos e ambientais, reforçando a complexidade das interações que modulam os desfechos clínicos em pacientes com transtornos mentais. Esses achados sugerem que, mesmo diante de associações variáveis, a consideração do A1298C em abordagens terapêuticas personalizadas pode ser crucial para otimizar a eficácia do tratamento.

Apesar das evidências que apoiam o papel do gene MTHFR em transtornos psiquiátricos, os resultados dos estudos publicados apresentam inconsistências significativas. Por exemplo, enquanto algumas pesquisas apontam uma forte associação entre o polimorfismo C677T e condições como esquizofrenia, outros estudos não conseguem replicar esses achados, especialmente em populações de origem europeia (LEVIN BL e VARGA E, 2016). De maneira similar, embora o polimorfismo A1298C tenha sido relacionado ao TEA em algumas populações, as evidências permanecem inconsistentes, com estudos reportando associações fracas ou até inexistentes (LI Y, et al., 2020).

A ausência de uma correlação clara e uniforme entre essas mutações, a gravidade dos sintomas e a resposta ao tratamento psiquiátrico ressalta a necessidade de conduzir estudos mais robustos. Tais investigações devem priorizar a consideração de fatores como variações étnicas e influências ambientais para melhor elucidar as complexas interações entre genética e psicopatologia. Uma questão crítica no campo é a ausência de consenso em relação ao valor diagnóstico e terapêutico da genotipagem do gene MTHFR.

Enquanto alguns estudos sugerem que os testes genéticos podem ser ferramentas úteis no planejamento e personalização do tratamento psiquiátrico, outros adotam uma abordagem mais cautelosa, destacando que a heterogeneidade dos resultados obtidos até o momento dificulta a padronização e a aplicação dessas estratégias na prática clínica (QIU S, et al., 2022). Essa divergência é ainda agravada pela falta de estudos longitudinais de grande escala, o que limita significativamente a capacidade de extrapolar os achados existentes para populações mais amplas e diversas, restringindo a utilidade prática desses avanços no contexto clínico.

As direções futuras da pesquisa sobre o papel do gene MTHFR em transtornos psiquiátricos devem priorizar a realização de estudos longitudinais multicêntricos, abrangendo amostras populacionais mais diversas e representativas. Essas investigações poderiam fornecer insights mais robustos sobre as interações complexas entre fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida, elucidar como essas interações influenciam o risco de desenvolvimento, a progressão dos transtornos psiquiátricos e as variações na resposta ao tratamento.

Além disso, é crucial aprofundar as pesquisas sobre a eficácia da suplementação de folato e de outras intervenções direcionadas pelo perfil genético, com o objetivo de otimizar abordagens terapêuticas para pacientes com mutações no MTHFR (HOXHA B, et al., 2021). A integração de biomarcadores genéticos e metabólicos nos protocolos diagnósticos e terapêuticos da psiquiatria representa um passo promissor para personalizar as intervenções clínicas, aumentando a eficácia dos tratamentos e promovendo melhores resultados clínicos em populações diversas. Em suma, a mutação do gene MTHFR representa um fator significativo no desenvolvimento e na progressão de diversos transtornos psiquiátricos, influenciando tanto a predisposição genética quanto a resposta ao tratamento.

Apesar de a literatura atual oferecer evidências substanciais que sustentam essa associação, ainda persistem lacunas críticas que precisam ser abordadas, incluindo as discrepâncias nos resultados entre diferentes populações e a ausência de consenso sobre a aplicabilidade dos testes genéticos na prática clínica. Nesse contexto, pesquisas futuras que priorizem estudos multicêntricos com maior diversidade populacional

e aprofundem a exploração de abordagens terapêuticas personalizadas têm o potencial de revolucionar o manejo clínico dos transtornos psiquiátricos relacionados ao MTHFR, promovendo intervenções mais eficazes e ajustadas às necessidades individuais dos pacientes (Hoxha B, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidencia-se a importância clínica da mutação do gene MTHFR no contexto do desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, como esquizofrenia, transtorno bipolar e depressão, devido ao impacto significativo que exerce em mecanismos bioquímicos essenciais. Estudos destacam que os polimorfismos C677T e A1298C afetam de maneira substancial o metabolismo do folato e a metilação do DNA, processos indispensáveis para a função cerebral saudável e a manutenção da saúde mental. Nesse cenário, a suplementação com ácido fólico ou ácido folínico tem se mostrado uma intervenção terapêutica promissora, visando mitigar os efeitos adversos dessas mutações. No entanto, a eficácia dessa abordagem apresenta variações consideráveis, dependendo de fatores genéticos individuais e ambientais. A medicina personalizada surge como uma estratégia central para otimizar os tratamentos, uma vez que leva em conta essas mutações genéticas, bem como as variações étnicas entre populações. Apesar disso, ainda há uma notável falta de consenso entre os estudos disponíveis, evidenciando a necessidade urgente de mais pesquisas clínicas robustas. Ensaio clínico multicêntricos que integrem a diversidade populacional e explorem intervenções terapêuticas personalizadas são cruciais para preencher essas lacunas. A incorporação de biomarcadores genéticos, como o MTHFR, nos protocolos diagnósticos e terapêuticos em psiquiatria tem o potencial de revolucionar as abordagens existentes, aumentando a eficácia dos tratamentos e promovendo melhores resultados clínicos para pacientes com esses transtornos.

REFERÊNCIAS

1. BAHOU S, et al. Early manifestations of brain aging in mice due to low dietary folate and mild MTHFR deficiency. *Molecular Neurobiology*, 2018; 56: 4175-4191.
2. BONDARENKO EA, et al. Genetic Analysis of BDNF, GNB3, MTHFR, ACE and APOE Variants in Major and Recurrent Depressive Disorders in Russia. *Int J Med Sci*, 2016; 13(12): 977-983.
3. CHO K, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase A1298C polymorphism and major depressive disorder. *Cureus*, 2017; 9(10).
4. FRYAR-WILLIAMS S, et al. Molecular mechanisms provide a landscape for biomarker selection for schizophrenia and schizoaffective psychosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023; 24(20): 15296.
5. HOXHA B, et al. Folic acid and autism: a systematic review of the current state of knowledge. *Cells*, 2021; 10(8): 1976.
6. HU CY, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism susceptibility to schizophrenia and bipolar disorder: an updated meta-analysis. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 2014; 122(2): 307-320.
7. JHA S, et al. Effectiveness of add-on L-Methyl folate therapy in a complex psychiatric illness with MTHFR C677 T Genetic Polymorphism. *Asian Journal of Psychiatry*, 2016; 22: 74-75.
8. JIANG W, et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and depression: a meta-analysis in the Chinese population. *Psychology, Health & Medicine*, 2015; 21(6): 675-685.
9. LEVIN BL, VARGA E. MTHFR: addressing genetic counseling dilemmas using evidence-based literature. *Journal of genetic counseling*, 2016; 25: 901-911.
10. LI Y, et al. Association between MTHFR C677T/A1298C and susceptibility to autism spectrum disorders: a meta-analysis. *BMC pediatrics*, 2020; 20: 1-11.
11. LIEW SC, GUPTA ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. *European Journal of Medical Genetics*, 2014; 58(1): 1-10.
12. LU ML, et al. Developing a Sensitive Platform to Measure 5-Methyltetrahydrofolate in Subjects with MTHFR and PON1 Gene Polymorphisms. *Nutrients*, 2022; 14(16): 3320.
13. MECH A, FARAH A. Correlation of clinical response with homocysteine reduction during therapy with reduced B vitamins in patients with MDD who are positive for MTHFR C677T or A1298C polymorphism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry*, 2016; 77(5): 3827.
14. MOHAMMAD NS, et al. Clinical utility of folate pathway genetic polymorphisms in the diagnosis of autism spectrum disorders. *Psychiatric genetics*, 2016; 26(6): 281-286.
15. NISHI A, et al. Meta-analyses of Blood Homocysteine Levels for Gender and Genetic Association Studies of the MTHFR C677T Polymorphism in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2014; 40(5): 1154-1163.

16. NUMATA S, et al. Evaluation of an association between plasma total homocysteine and schizophrenia by a Mendelian randomization analysis. *BMC Medical Genetics*, 2015; 16(1): 1-6.
17. QIU S, et al. Genetics of autism spectrum disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Translational Psychiatry*, 2022; 12(1): 249.
18. RAI V, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase A1298C genetic variant & risk of schizophrenia: A meta-analysis. *Indian Journal of Medical Research*, 2017; 145(4): 437-447.
19. ROMMER PS, et al. Manifestations of neurological symptoms and thromboembolism in adults with MTHFR-deficiency. *Journal of the neurological sciences*, 2017; 383: 123-127.
20. STEPHANIE FW. Fundamental Role of Methylenetetrahydrofolate Reductase 677 C → T Genotype and Flavin Compounds in Biochemical Phenotypes for Schizophrenia and Schizoaffective Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, 2016; 7: 172.
21. WAN L, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Translational psychiatry*, 2018; 8(1): 1-12.
22. WAN L, et al. Sex-specific effects of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms on schizophrenia with methylation changes. *Comprehensive Psychiatry*, 2019; 94: 152121.
23. WAN L, WEI J. Early-onset schizophrenia: A special phenotype of the disease characterized by increased MTHFR polymorphisms and aggravating symptoms. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2021: 2511-2525.
24. WANG LJ, et al. A potential interaction between COMT and MTHFR genetic variants in Han Chinese patients with bipolar II disorder. *Scientific reports*, 2015; 5(1): 8813.
25. YUAN B, et al. Influence of genetic polymorphisms in homocysteine and lipid metabolism systems on antidepressant drug response. *BMC Psychiatry*, 2020; 20: 1-9.
26. ZHANG YX, et al. Association between variants of MTHFR genes and psychiatric disorders: A meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*, 2022; 13: 976428.